

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Herr Prof. Dr. med. P. Falkai

Das NOS1-Gen als Kandidatengen für phobischen Schwindel

**Dissertation**  
**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin**  
**an der Medizinischen Fakultät der**  
**Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von  
Astrid Dometshauser

aus  
Rotthalmünster

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dan Rujescu

Mitberichterstatterin: Prof. Dr. Ortrud Steinlein

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2016

# Eidesstattliche Versicherung

## Dometshauser Astrid

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Das NOS1-Gen als Kandidatengen für phobischen Schwindel**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**Lenggries, 18.07.2016**

---

Ort, Datum

**Astrid Dometshauser**

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung.....	3
2.1 Leitsymptom Schwindel.....	3
2.1.1 Psychogener Schwindel.....	4
2.1.2 Schwindel und psychiatrische Erkrankungen .....	7
2.1.3 Phobischer Schwindel und Persönlichkeit.....	9
2.1.4 Phobischer Schwindel und Neurotizismus .....	9
2.2 Definition von Persönlichkeit.....	11
2.3 Historische Aspekte der Persönlichkeitsforschung .....	11
2.4 Empirische Persönlichkeitsforschung.....	13
2.5 Persönlichkeitsmodelle und Persönlichkeitsdiagnostik .....	13
2.5.1 Das Fünf-Faktoren-Modell.....	14
2.5.2 Das NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R) .....	15
2.5.3 Eysenck Personality Questionnaire (EPQ).....	18
2.5.4 Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ).....	19
2.6 Neurotizismus.....	21
2.7 Genetik und Neurotizismus .....	23
2.7.1 Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien .....	24
2.7.2 Molekulargenetik mit Kopplungs- und Assoziationsstudien.....	26
2.7.3 Assoziation verschiedener Neurotransmitter mit Neurotizismus.....	31
2.8 Nitritoxid (NO).....	33
2.8.1 NO-Wirkung und Signaltransduktionswege.....	33
2.8.2 Nitritoxid-Synthasen NOS .....	35
2.8.3 NOS1 .....	37
2.8.4 Assoziation von NOS1 und psychiatrischen Krankheiten.....	39
2.8.5 Assoziation von NOS1 und Persönlichkeit .....	40
2.8.6 Phobischer Schwindel und NOS1.....	44
3 Fragestellung .....	45

4	Material und Methodenteil .....	46
4.1	Vorbedingung und Studiendesign .....	46
4.1.1	Probandenrekrutierung .....	46
4.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	47
4.1.3	Telefonscreening .....	47
4.1.4	Anamnese .....	48
4.1.5	Neuropsychologische Testverfahren.....	50
4.2	NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R) .....	51
4.2.1	Konzept und Entwicklung.....	52
4.2.2	Aufbau.....	52
4.2.3	Durchführung und Auswertung.....	54
4.2.4	Interpretation .....	55
4.2.5	Gütekriterien und Norm.....	55
4.3	Kooperation mit dem Deutschen Schwindelzentrum.....	57
4.4	Laborverfahren .....	57
4.4.1	DNA-Extraktion .....	58
4.4.2	DNA-Konzentrationseinstellung.....	59
4.4.3	Genotypisierung .....	61
4.5	Statistische Methoden.....	67
5	Ergebnisse.....	69
5.1	Das NOS1-Gen und Neurotizismus .....	69
5.2	Beschreibung der Polymorphismen .....	69
5.3	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht .....	71
5.4	Assoziation der Polymorphismen mit der Persönlichkeitsdimension Neurotizismus im NEO-PI-R .....	72
5.5	Assoziation der Polymorphismen mit den sechs Facetten der Dimension Neurotizismus im NEO-PI-R .....	73
5.5.1	Assoziation zur Facette Depression .....	73
5.5.2	Assoziation zur Facette Verletzlichkeit.....	75
5.5.3	Assoziation zur Facette Soziale Befangenheit .....	76
5.5.4	Assoziation zur Facette Ängstlichkeit.....	77
5.5.5	Assoziation zur Facette Reizbarkeit.....	78
5.5.6	Assoziation zur Facette Impulsivität.....	78

5.5.7	Zusammenfassung der Einzel-SNP Analysen.....	79
5.6	Haplotypen .....	81
5.6.1	LD-Blockstruktur der 20 untersuchten SNPs des NOS1-Gens.....	81
5.6.2	Haplotypanalyse .....	82
5.6.3	Signifikante Ergebnisse der Haplotypanalyse .....	86
6	Diskussion .....	87
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	87
6.2	Diskussion der Methoden.....	90
6.3	Interpretation und Diskussion der Ergebnisse .....	96
6.4	Abschließende Beurteilung und Ausblick .....	102
7	Verzeichnis der Fachbegriffe und Abkürzungen .....	104
8	Lebenslauf .....	106
9	Danksagung.....	107
10	Literaturverzeichnis .....	108

# 1 Zusammenfassung

Schwindel ist ein verbreitetes Leiden in der Bevölkerung, dessen Ätiologie sehr variabel ist. Häufig können Schwindelerkrankungen jedoch mit psychiatrischen Krankheiten korrelieren oder gänzlich psychogener Genese sein.

Patienten, die unter phobischem Schwindel leiden, weisen häufig charakteristische Persönlichkeitsstrukturen auf.

Die Persönlichkeit eines Menschen unterliegt einer Vielzahl von Einflussfaktoren. Dabei gilt eine gewisse Heritabilität heute als gesichert. In der Persönlichkeitsforschung wird Persönlichkeit häufig durch das Fünf-Faktoren-Modell beschrieben. Dieses basiert auf den Dimensionen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. In Assoziationsstudien wurden bereits einige Kandidatengene und Neurotransmitter identifiziert, welche die Ausprägung der Dimension Neurotizismus und deren sechs Unterfacetten Depression, Ängstlichkeit, Verletzlichkeit, soziale Befangenheit, Reizbarkeit und Impulsivität beeinflussen. Dazu zählen unter anderem Gene, die in serotonerge und dopaminerge Signalwege involviert sind oder neuromodulierende Funktionen vermitteln. Auch NO (Stickstoffmonoxid) vermittelt zahlreiche Funktionen im zentralen und peripheren Nervensystem und interagiert dabei mit verschiedenen Neurotransmittern.

Die neuronale NO-Synthase (nNOS oder NOS1) wird vorrangig in neuronalem Gewebe exprimiert und synthetisiert dort NO. NO ist ein reaktives freies Radikal, welches in vielen biologischen Prozessen als Mediator wirkt und nahezu ubiquitär im menschlichen Organismus als universelles Signalmolekül fungiert. Das NOS1-Gen, welches auf Chromosom 12 für die neuronale NO-Synthase codiert, gilt als wichtiges Kandidatengen für diverse psychiatrische Erkrankungen. Auch hinsichtlich der Beeinflussung interindividueller Persönlichkeitsausprägungen gibt es aktuell Hinweise auf mögliche Assoziationen.

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem möglichen Zusammenhang zwischen genetischen Markern im NOS1-Gen und der Ausprägung der Persönlichkeitsdimension Neurotizismus. Zudem wird die Relevanz des NOS1-Gens als mögliches Suszeptibilitätsgen für phobische Schwindelerkrankungen diskutiert.

Um dies zu prüfen, wurde die Genotypfrequenz in 20 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) auf Assoziation zu der Dimension Neurotizismus und deren sechs Unterfacetten untersucht. Die Datenerhebung für die Persönlichkeitsstudie erfolgte an 1.251 neuropsychiatrisch gesunden, zufällig rekrutierten Probanden aus der Region München. Die Probanden bearbeiteten zur Persönlichkeitsdiagnostik das deutschsprachige, revidierte NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R), welches eine Analyse der fünf Persönlichkeitsdimensionen und deren Unterfacetten ermöglicht.

Die Genotypfrequenz in den 20 Einzelbasenpolymorphismen wurde in Beziehung zu den erreichten Skalenwerten im NEO-PI-R ausgewertet. Weiterhin wurden die SNPs auf das Vorliegen eines Kopplungsungleichgewichts überprüft.

Von 20 untersuchten Markern konnten sieben SNPs signifikant mit der interindividuellen Ausprägung von Neurotizismus oder einer Facette von Neurotizismus (Depression, Verletzlichkeit, soziale Befangenheit und Ängstlichkeit) assoziiert werden. Fünf weitere SNPs zeigten einen Trend zur statistischen Signifikanz. Besonders deutlich konnten Assoziationen für die Facette Depression identifiziert werden. Auch die Haplotypanalyse ergab, dass gewisse Haplotypverteilungen mit individuell variablen Ergebnissen des NEO-Persönlichkeitsinventars assoziiert werden konnten. Diese Ergebnisse stützten insbesondere die in der Einzel-SNP Analyse beobachteten Assoziationen für Neurotizismus, Depression und soziale Befangenheit.

Die vorliegende Arbeit liefert Hinweise darauf, dass das NOS1-Gen mit der Ausprägung von Neurotizismus und den beschriebenen Unterfacetten, insbesondere mit der Facette Depression, assoziiert ist.

Da phobische Schwindelpatienten insbesondere zu Depression und Ängstlichkeit neigen, bekräftigen diese Ergebnisse die mögliche Relevanz des NOS1-Gens als Kandidatengen für phobischen Schwindel.



## 2 Einleitung

### 2.1 Leitsymptom Schwindel

Als Schwindel wird entweder eine unangenehme Störung der räumlichen Orientierung oder die fälschliche Wahrnehmung der Bewegung des Körpers und/oder der Umgebung, wie Drehen und Schwanken, bezeichnet (Strupp und Brandt 2008).

Schwindel gehört zu den verbreiteten Leiden in der Bevölkerung und führt daher sehr häufig zu ärztlichen Konsultationen (Neuhauser 2007). Die Lebenszeitprävalenz einmal eine Schwindelsymptomatik zu entwickeln liegt bei näherungsweise 30%. In 30–50% der Fälle, kann die Symptomatik nicht oder nicht gänzlich auf vestibuläre Ursachen zurückgeführt werden. Stattdessen wird häufig von einer psychogenen Genese oder zumindest vom Vorliegen einer psychischen Teilkomponente ausgegangen (Best et al. 2006).

Die vielfältigen Krankheitsbilder, die sich hinter dem Leitsymptom Schwindel verbergen, lassen sich abhängig von der Ätiologie (Innenohr, Hirnstamm, Kleinhirn, psychogen), der Art und Dauer des Schwindels, den Begleitsymptomen, sowie durch das anamnestische Erfragen möglicher Auslöser und modulierender Faktoren genauer klassifizieren (Strupp et al. 2015).

In der subjektiven Wahrnehmung wird vor allem zwischen Drehschwindel, den Betroffene „wie Karussell fahren“ empfinden, Schwankschwindel (wie Bootfahren) und Benommenheitsschwindel unterschieden (Strupp und Brandt 2008). Weiterhin können Lift-, Bewegungs- und unsystematische Schwindelformen beschrieben werden.

Vestibulärer Schwindel kann, abhängig von seinem Ursprung, in peripheren oder zentralen Schwindel unterteilt werden.

Peripherer vestibulärer Schwindel tritt bei Störungen im Labyrinth oder retrolabyrinthär bei Läsionen im vestibulären Anteil des VIII Hirnnervs auf. Es gibt verschiedene Ursachen für diese Störungen. Als einseitiges inadäquates Reiz- oder Ausfallphänomen äußert sich peripherer vestibulärer Schwindel häufig in Drehschwindelattacken mit richtungsweisendem Nystagmus, begleitet von vegetativen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen (Schaaf 2001).

Der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPPV) bildet die häufigste Ursache peripheren vestibulären Schwindels. Als weitere relevante periphere Schwindelerkrankungen sind die Krankheitsbilder Morbus Menière, Vestibuläre Paroxysmie und Neuritis Vestibularis zu nennen. Kommt es zu einem beidseitigen Ausfall der Vestibularorgane, spricht man vom Vorliegen einer bilateralen Vestibulopathie (Schaaf 2001, Strupp und Brandt 2008).

Zentraler vestibulärer Schwindel tritt bei Läsionen oberhalb der Nucleoli des Nervus Vestibularis auf. Zu den wichtigsten Krankheitsbildern zentraler vestibulärer Schwindelformen gehören vaskuläre, entzündliche (Multiple Sklerose) und degenerative Erkrankungen des Hirnstamms oder Kleinhirns (zerebelläre Ataxien, Downbeat-Nystagmussyndrom, Multisystematrophien, Parkinson-Syndrom, Normdruckhydrozephalus). Auch die Vestibuläre Migräne, als häufigste Ursache spontan auftretender episodischer Schwindelattacken, zählt zu den Krankheitsbildern mit zentraler vestibulärer Genese (Strupp et al. 2015).

Obgleich über 300 mögliche Ursachen für Schwindel beschrieben wurden, darunter auch Schwindel durch zervikogene Pathologien sowie hämatogener/orthostatischer Schwindel, (Claussen et al. 1987, Schaaf 2001), lassen sich 70% aller Schwindelsyndrome auf sechs Krankheitskomplexe zurück führen: BPPV, funktioneller/somatoformer/psychogener Schwindel, die Gruppe von zentralen vestibulären Schwindelsyndromen, vestibuläre Migräne, Morbus Menière und die akute einseitige Vestibulopathie (Strupp et al. 2015).

### **2.1.1 Psychogener Schwindel**

Bei einem Großteil der Patienten mit Schwindelerkrankungen sind die Schwindelattacken zu Beginn von Angstgefühlen begleitet. Viele Menschen fühlen sich durch die Krankheit zunächst hilflos und ohnmächtig. Bei entsprechend prädispositionierten Patienten kann sich aus dieser Angst eine sekundäre Angststörung oder ein reaktiver psychogener Schwindel entwickeln.

Die Entstehung von reaktivem psychogenem Schwindel kann durch klassische Konditionierung erklärt werden. Zunächst empfinden die Patienten Schwindel aufgrund ihrer Erkrankung. Diese Symptomatik löst jedoch häufig massive Angst aus. So entwickelt sich ein Circulus vitiosus aus Angst und Schwindel.

Im Verlauf der Erkrankung ist es schließlich möglich, dass bereits Reize, die mit dem Schwindel in Verbindung stehen, wie z.B. Räume, Situationen oder Bewegungen ausreichen, um Schwindel und die begleitende Angst auszulösen. Im Zuge dieser Reizgeneralisierung entwickelt sich schließlich eine Spirale, in der die Angst vor dem Schwindel und Schwindel aus Angst nicht mehr klar voneinander abgrenzbar sind (Schaaf 2001).

Konträr betrachtet scheinen allerdings auch psychische Vulnerabilität oder besondere Lebensumstände die Entstehung organischer Schwindelerkrankungen zu begünstigen. Schaaf et al. fanden dafür richtungsweisende Studienergebnisse bei an Morbus Menière erkrankten Patienten und bei Patienten mit vestibulären Ausfällen (Schaaf 2001).

Neben jenen Patienten, die unter psychogenem Schwindel leiden, der aus einer organischen Grunderkrankung reaktiviert wurde, gibt es auch Patienten, bei denen kein organisches Korrelat zu den Beschwerden gefunden werden kann. Carmeli et al. differenzierten diese Patientengruppe als Gruppe mit psychogener vestibulärer Störung und grenzten sie von Patienten mit reaktivem psychogenem Schwindel ab. Als dritte hypothetische Erklärung für Schwindel ohne adäquate, organische Korrelation wurde ein psycho-kognitiver Ansatz beschrieben. Dabei wurde von einer Einschränkung der Multitasking-Fähigkeit ausgegangen. Dieser Ansatz gilt vor allem für ältere Patienten, die prozentual den größten Anteil der Schwindelpatienten bilden. Demnach entwickeln Patienten Schwindel in Situationen, in denen sie multiple Aufgaben gleichzeitig verrichten sollen und temporär ihre Konzentration nicht auf den Gleichgewichtssinn richten können (Carmeli 2015).

Eckhardt et al. beschrieben psychogenen Schwindel als Schwindel mit gleichzeitigem Auftreten von psychopathologischen Symptomen wie Angst, depressiven Symptomen, ängstlichem Vermeidungsverhalten, Schlafstörung, Antriebsstörungen, Depersonalisationszustände oder zwanghaften Symptomen (Eckhardt-Henn et al. 2003, Eckhardt-Henn et al. 1997).

Es kann zwischen monosymptomatischem psychogenen Schwindel, der sich häufig als Schwankschwindel manifestiert, und psychisch bedingtem Schwindel als Teil eines Symptomkomplexes, häufig begleitet von vegetativen Symptomen wie

Schweißausbrüchen, Mundtrockenheit, Herzrasen, Engegefühl, Atemnot und Leeregefühl im Kopf, unterschieden werden. Dabei kann psychisch bedingter Schwindel zum einen als isoliertes Symptom, im Sinne eines Angstäquivalents bei Angst- und Panikstörungen, als Konversionssymptom bei dissoziativen und somatoformen Störungen oder als lavierte Depression auftreten (Schaaf 2001). Zum anderen ist Schwindel ein häufiges Begleitsymptom bei diversen psychischen Erkrankungen. Insbesondere unter jenen Patienten, die unter Angst- oder Panikstörungen, Agoraphobie, affektiven Störungen und Somatisierungsstörungen leiden (Caliman e Gurgel et al. 2007, Lahmann et al. 2014).

Im Grunde kann jede Art von Schwindel, ob Drehschwindel, Schwankschwindel oder Benommenheitsgefühl, sowohl organisch als auch psychisch bedingt sein (Eckhardt et al. 1996). Sehr häufig manifestiert sich psychogener Schwindel jedoch als Schwankschwindel, während Drehschwindel meist vestibulären Ursprungs ist (Strupp et al. 2015). In einer retrospektiven Analyse von Patientendaten aus der überregionalen Schwindelambulanz des deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, Klinikum Großhadern, konnte gezeigt werden, dass funktioneller/somatoformer/phobischer Schwankschwindel mit 15% nach dem BPPV (17%) die zweithäufigste Schwindelursache darstellt (Strupp et al. 2015).

Patienten erleben phobischen Schwankschwindel als fluktuierenden Dauerschwank- und Benommenheitsschwindel mit subjektiver Stand- und Gangunsicherheit und attackenartiger Fallangst, ohne jedoch zu stürzen (Strupp und Brandt 2008).

Oft wird diese Symptomatik von Angst begleitet und tritt situationsabhängig auf. Typische Situationen sind beispielsweise das Warten im Supermarkt oder größere Menschenansammlungen. Sekundär führt dies zu einem Vermeidungsverhalten solcher Situationen. Des Weiteren neigen phobische Schwindelpatienten zu einer verstärkten Selbstbeobachtung, was dazu führen kann, dass eigene Körperbewegungen als fremd und schwindelerzeugend wahrgenommen werden. Bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel findet sich kein adäquates organisches Korrelat zu den Beschwerden. Jedoch kann bei ca. 25% der Patienten eine organische Schwindelerkrankung in der Vergangenheit anamnestisch erfragt werden.

Im Gegensatz zu den organisch begründeten Schwindelerkrankungen führen leichter

Alkoholgenuss und Sport bei phobischen Schwindelpatienten zu einer Besserung der Symptomatik (Strupp und Brandt 2008). Eine Übersicht über die beschriebenen Schwindelformen bietet Abbildung 2.1.

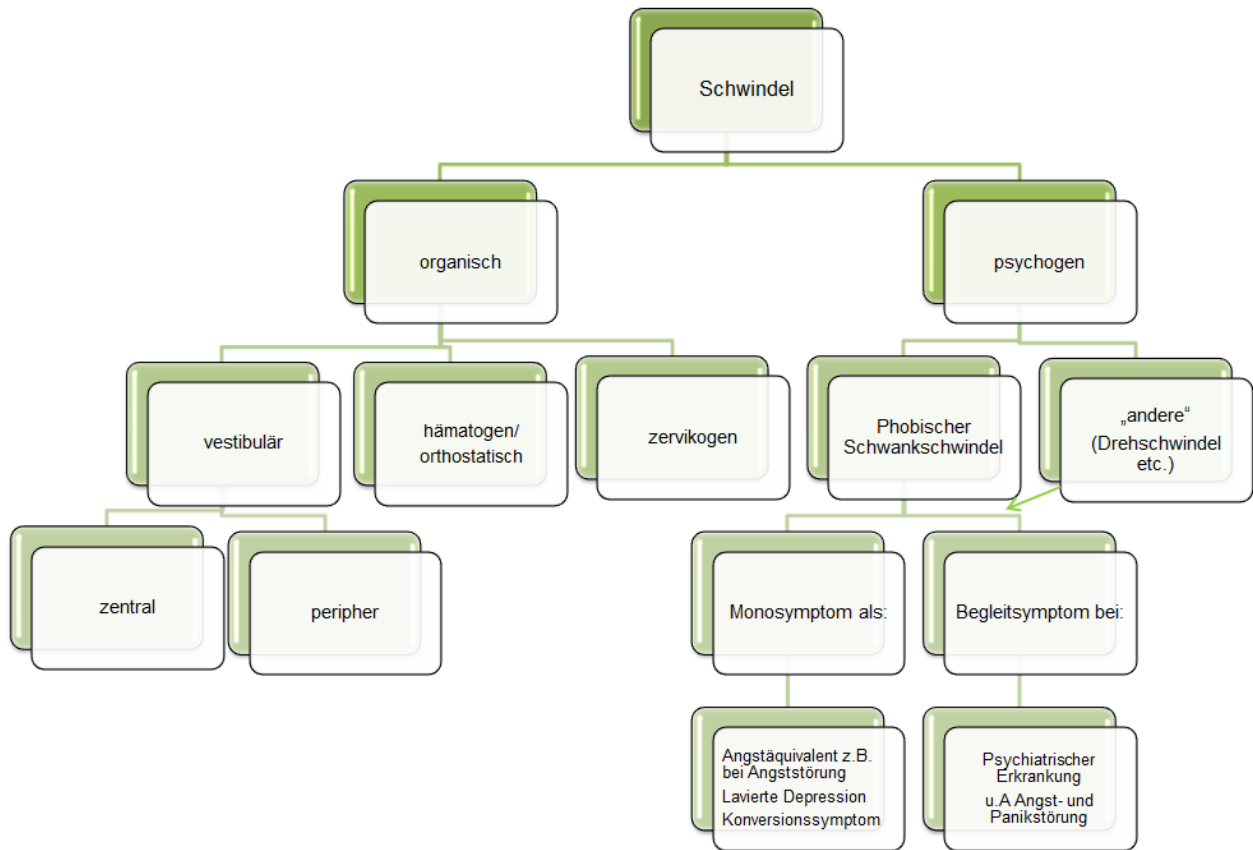


Abbildung 2.1 Verschiedene Schwindelformen

### 2.1.2 Schwindel und psychiatrische Erkrankungen

Schwindelerkrankungen können sehr häufig nicht oder zumindest nicht ausreichend organisch erklärt werden. Zahlreiche Studien zeigten, dass psychische Komponenten bei diesen Krankheiten nicht außer Acht zu lassen sind (Caliman e Gurgel et al. 2007, Carmeli 2015, Eckhardt-Henn et al. 2003).

In einer Querschnittstudie an 547 Patienten untersuchten Lahmann et al. Patienten mit verschiedenen Schwindelerkrankungen hinsichtlich psychiatrischer Komorbiditäten und den Einfluss psychischer Komponenten auf die Schwindelerkrankung.

Die Patienten wurden zur Diagnosefindung neurologisch untersucht und mittels eines strukturierten klinischen Interviews zur Erfassung psychiatrischer Achse-I-Störungen psychiatrisch evaluiert. Außerdem wurden Selbsteinschätzungsbögen zu den Themen Schwindel, Angst, Depression, Somatisierung und Lebensqualität ausgewertet. Nach neurologischer und psychiatrischer Diagnostik wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt. Diese richteten sich zum einen danach, ob bei den Patienten ein organisches Korrelat zu den Beschwerden gefunden werden konnte und zum anderen danach, ob eine psychiatrische Komorbidität bestand (Tabelle 2.1).

**Tabelle 2.1 Aufteilung der Probanden in vier Gruppen nach organischer oder psychogener Schwindelerkrankung und psychiatrischer Komorbidität bzw. Fehlen einer psychiatrischen Komorbidität.**

	Organische Schwindelerkrankung	„Psychogene“ Schwindelerkrankung	Alle Patienten
Psychiatrische Komorbidität	188 (42.5%)	79 (75.2%)	267 (48,8%)
Psychiatrische Gesundheit	254 (57.5%)	26 (24.8%)	280 (51,5%)
	442 ( 80.8%)	105 (19.2%)	547 (100%)

Die Zuordnung der Patienten zu den jeweiligen Gruppen ist einmal als absolute Zahl und in Klammern als prozentualer Anteil beschrieben.

Die Ergebnisse zeigten, dass 48,8% aller Studienteilnehmer gleichzeitig zu der Schwindelerkrankung eine psychiatrische Diagnose aufwiesen. Am häufigsten wurden Angststörungen/Phobien, affektive Störungen und Somatisierungsstörungen diagnostiziert. Prozentual betrachtet hatten vor allem Patienten aus der psychogenen Gruppe mit 75,2% sehr häufig psychiatrische Begleiterkrankungen. Aber auch unter den Patienten mit organisch erklärbarem Schwindel hatten insgesamt 42,5% psychiatrische Komorbiditäten. Dies galt vor allem für Patienten mit Vestibulärer Paroxysmie (50,5%) und Patienten mit Vestibulärer Migräne (49,5%). Zudem zeigte sich in der Auswertung der Fragebögen, dass die Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten einen stärkeren Leidensdruck empfanden, höhere Werte für Angst und Depressionen angaben und sich in ihrer Lebensqualität deutlich eingeschränkt fühlten (Lahmann et al. 2014).

Dieses Ergebnis, wonach sich nahezu die Hälfte der untersuchten Schwindelpatienten als psychiatrisch auffällig erwies, bestätigte vorangegangene Studienergebnisse. Insbesondere Komorbiditäten zwischen Schwindelerkrankungen und

Angststörungen, Depressionen und Somatisierungsstörungen wurden bereits mehrfach beobachtet (Eckhardt-Henn et al. 2003, Persoons et al. 2003). Gleichzeitig existiert eine umfassende Datenlage über die Komorbidität von Angststörungen und Depressionen, die zu einem Großteil durch geteilte genetische und umweltbedingte Risikofaktoren für diese Krankheiten erklärt wird (Moscatti et al. 2015).

### **2.1.3 Phobischer Schwindel und Persönlichkeit**

Neben typischen Lebenssituationen, die das Auftreten psychogener Schwindelerkrankungen triggern, existieren auch charakteristische Persönlichkeitsmerkmale, die Personen vulnerabel für die Entwicklung einer phobischen Schwindelerkrankung machen.

In einer Definition aus dem Jahr 1986 beschreiben Brandt und Dietrich phobischen Schwankschwindel als eine Schwindelerkrankung, die mit leichten ängstlichen und depressiven Symptomen sowie zwanghaften Persönlichkeitszügen der Patienten einhergeht (Brandt und Dieterich 1986).

Auch Strupp und Brandt beschreiben typische PPV-Patienten als zwanghafte Personen mit akzentuierten Persönlichkeitsstrukturen. Häufig handelt es sich um sehr perfektionistische Menschen. Diese Patienten neigen zu einer verstärkten Introspektion und einem verstärkten Kontrollbedürfnis. So erklärt sich zum Teil die typische Selbstbeobachtungsspirale, die dazu führen kann, dass eigene Körperbewegungen als fremd und schwindelerzeugend wahrgenommen werden. Diese ist maßgeblich an der Entstehung der Erkrankung beteiligt. Eine reaktiv-depressive Symptomatik kann zudem häufig gefunden werden (Strupp und Brandt 2008, Strupp et al. 2003).

### **2.1.4 Phobischer Schwindel und Neurotizismus**

Per Definition weisen Personen, die an phobischem Schwindel leiden, unter anderem ängstliche und depressive Symptome auf (Brandt und Dieterich 1986). Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit der Bedeutung psychiatrischer Komponenten bei Schwindelerkrankungen. Dabei konnte ebenso eine Korrelationen zu Angststörungen und Depressionen gefunden werden (Eckhardt-Henn et al. 2003, Lahmann et al. 2014).

In einer retrospektiven Studie von Staab et al. wurden Patienten mit chronischem subjektivem Schwindel (CSD) auf das Vorliegen bestimmter Persönlichkeitszüge untersucht. CSD gleicht symptomatisch phobischem Schwankschwindel, wenngleich eine ängstliche und depressive Symptomatik in der Krankheitsdefinition fehlt. Für die Studie wurden Unterschiede zwischen Patienten, die an CSD erkrankt waren, und Patienten mit anderen Gesundheitsproblemen und koexistierender Angststörung bezüglich demografischer Daten, Ergebnissen aus Fragebögen zu Angst- und Schwindelsymptomen, der Auswertung des NEO-Persönlichkeitsinventars und unterschiedlichen DSM-IV Diagnosen betrachtet. CSD-Patienten hatten in der Studie höhere Werte für die Facetten Ängstlichkeit, Introversion und Depression als die Kontrollen. Somit konnte in dieser Studie Evidenz dafür gefunden werden, dass ein neurotizistisches, introvertiertes Temperament ein Risikofaktor für das Auftreten von CSD ist (Staab et al. 2014).

Es gibt demnach Anhaltspunkte dafür, dass Patienten, die unter phobischem Schwindel leiden, neben dem beschriebenen zwanghaften Charakter auch neurotizistische Züge aufweisen. Vor allem bezüglich der Facetten Ängstlichkeit und Depression scheint dies der Fall zu sein.



## 2.2 Definition von Persönlichkeit

Unter der Persönlichkeit eines Menschen wird die Gesamtheit seiner Persönlichkeitseigenschaften verstanden: die individuellen Besonderheiten in der körperlichen Erscheinung und in Regelmäßigkeiten des Verhaltens und Erlebens (Asendorpf und Neyer 2007).

## 2.3 Historische Aspekte der Persönlichkeitsforschung

Die Persönlichkeitsstruktur der Menschen, die Suche nach wissenschaftlichen Erklärungen für die Vielfältigkeit von individuellen Persönlichkeitseigenschaften und die Versuche Persönlichkeit über Dimensionen zu definieren, beschäftigte Philosophen und Psychologen seit jeher.

So thematisierte der Philosoph Theophrastus von Eresos (\*ca. 371 v. Chr.) bereits in der griechischen Antike in dem Werk „*Characters*“ die Hypothese, dass „qualitativ verschiedene Persönlichkeitstypen“ zwischen den Menschen existieren (Theophrastus 1870).

Aus psychoanalytischer Sicht nach Sigmund Freud (1856–1939) basiert der Charakter einer Person auf individualtypischen Ausformungen, einer weitgehend unbewusst ablaufenden Triebdynamik, welche Fixierungen und Abwehrformen unterliegt. Diese wird durch frühkindliches Erleben und Fixierungen frühkindlicher Triebimpulse zum einen und dem Zusammenwirken und Ausbilden individualtypischer Abwehrmechanismen gegenüber inneren und äußeren Konflikten und Spannungen der drei Instanzen Es, Ich und Über-Ich zum anderen geprägt (Asendorpf und Neyer 2007).

Neben diesem psychodynamischen Ansatz existierten eine Reihe weiterer Annahmen zur Persönlichkeitsentwicklung.

Einer der wichtigsten Pioniere auf dem Gebiet der modernen Persönlichkeitspsychologie war der US-amerikanische Psychologe Gordon W. Allport (1897–1967).

Allport definierte Persönlichkeit als *„die dynamische Ordnung derjenigen psychophysischen Systeme im Individuum, die seine einzigartigen Anpassungen an seine Umwelt bestimmen“*. Diese Definition bildet den Abschluss eines Kompendiums von 50 verschiedenen Persönlichkeitsdefinitionen verschiedener Autoren, die Allport Mitte des 20. Jh. zusammentrug (Allport 1959).

Es existieren jedoch zahlreiche weitere Persönlichkeitsdefinitionen, die die individuellen Ansichten der Urheber auf das theoretische Konstrukt Persönlichkeit widerspiegeln. So beschrieben Theo Hermann (1929-2013) und Gerhard Kaminski (\*1925) die Persönlichkeit eines Menschen als *„ein aus dem Verhalten erschlossenes, bei jedem Menschen einzigartiges, relativ überdauerndes System von Dispositionen, das sich allmählich aufbaut, verändert und in Wechselwirkung mit Situativen Merkmalen jeglichem aktuellen psychischen Geschehen und Verhalten des Individuums zugrunde liegt“* (Lösel 1985).

Diese Definition impliziert, dass Persönlichkeitseigenschaften nicht, wie von anderen Autoren angenommen, starr sind, sondern als relativ überdauernde Struktur betrachtet werden können, die durch externe Faktoren beeinflusst werden.

In extremer Weise wurde diese Ansicht von John B. Watson (1878–1958), dem Begründer des Behaviorismus, vertreten. Demnach würde das Verhalten eines Menschen ausschließlich von seiner Umwelt geprägt und Persönlichkeitsunterschiede würden gänzlich auf unterschiedlichen Lernbedingungen basieren. Aus dieser Annahme leiteten sich die bekannten Lerntheorien, die klassische Konditionierung (Ivan P. Pavlov, 1849–1936), die operanten Konditionierung (Burrhus F. Skinner, 1904–1990) und das Beobachtungslernen (Albert Bandura, \*1925) ab (Asendorpf und Neyer 2007).

Dass jedoch auch die Genetik eine Rolle in der Persönlichkeitsentwicklung spielt, gilt heute als gesichert (Bronisch 2003).

Zeitgenössische Definitionsansätze von Persönlichkeit beschäftigen sich mit Affekt, Verhalten, Kognition und Wünschen/Sehnsüchten (Wilt und Revelle 2015). Die Persönlichkeit eines Individuums soll demnach über kohärente Verhaltensmuster bezüglich dieser Elemente so wie räumlicher und zeitlicher Stabilität darin erfasst werden.

Der vorherrschende wissenschaftliche Pluralismus bezüglich der verschiedenen Persönlichkeitskonzepte macht jedoch deutlich, dass komplexe Dimensionen wie Persönlichkeit nur schwer greifbar sind.

## 2.4 Empirische Persönlichkeitsforschung

Heute wird Persönlichkeitsforschung vorrangig mit empirischen Methoden betrieben. Die empirische Forschung verlangt für die Definitionen von Persönlichkeit, dass beschriebene individuelle Besonderheiten eine gewisse zeitliche Stabilität aufweisen, quantifiziert werden können, im Kontext vergleichbarer Referenzgruppen betrachtet und nur auf gesunde Personen angewendet werden. Unter einer vergleichbaren Referenzgruppe werden dabei Personen ähnlichen Alters und ähnlicher Kultur verstanden. Um den Kriterien empirischer Wissenschaft gerecht zu werden, müssen Persönlichkeitseigenschaften operationalisiert werden und persönlichkeitspsychologische Aussagen empirisch prüfbar sein (Asendorpf und Neyer 2007).

Um Persönlichkeit im Sinne der empirischen Wissenschaft standardisiert zu erfassen, wird vorrangig mit Fragebögen gearbeitet. Die meisten dieser Persönlichkeitsfragebögen basieren auf faktorenanalytischer Methodik und bedienen sich der Selbstbeurteilung der Testperson.

## 2.5 Persönlichkeitsmodelle und Persönlichkeitsdiagnostik

Anfang der 90er Jahre konkurrierten einige hierarchische Taxonomien in der Persönlichkeitsforschung um ihre Geltung. Neben den populären Konzepten von Robert R. McCrae (\*1949), Paul T. Costa (\*1942), Hans J. Eysenck (1916-1997) und Claude R. Cloninger (\*1944) existierten einige weitere Ideen zur Persönlichkeitserfassung, unter anderem die des US-amerikanischen Psychologen Marvin Zuckerman (\*1928). Diese basierte auf einem alternativen Fünf-Faktoren-Modell, bestehend aus den Faktoren *Impulsive-Unsocialized*, *Sensation Seeking*, *Neuroticism-Anxiety*, *Aggression-Hostility*, *Activity* und *Sociability* (Zuckerman et al. 1993).

Einen weiteren Vorschlag zur Persönlichkeitserfassung bildete das „Neun-Faktoren-Modell“ nach Leaetta M. Hough (Hough 1992). Dabei galten *Adjustment*, *Agreeableness*, *Rugged individualism*, *Dependability*, *Locus of control*, *Achievement*, *Affiliation*, *Potency* und *Intelligence* als die neun persönlichkeitsdefinierenden Dimensionen.

Weitestgehend hat sich jedoch das von Costa und McCrae verfochtene konventionelle Fünf-Faktoren-Modell etabliert.

### 2.5.1 Das Fünf-Faktoren-Modell

Als international verwendetes Standardkonzept in der Persönlichkeitsforschung gilt das Fünf-Faktoren-Modell (*Five Factor Model* FFM bzw. der *Big-Five-Ansatz*). Dieses Konzept postuliert, dass alle Persönlichkeitsunterschiede zwischen Individuen auf fünf zentrale Persönlichkeitsdimensionen zurückzuführen sind und damit theoretisch alle verschiedenen Verhaltensmuster einzelner Personen auf die unterschiedliche Ausprägung dieser beschriebenen fünf Dimensionen reduziert werden können.

Die Dimensionen, die demnach jedes Individuum in unterschiedlicher Ausprägung aufweist, sind Neurotizismus (*Neuroticism*), Extraversion (*Extraversion*), Verträglichkeit (*Agreeableness*), Gewissenhaftigkeit (*Conscientiousness*) und Offenheit für Erfahrung (*Openness to Experience*) (Abbildung 2.2.) (Costa und McCrae 1992).



Abbildung 2.2 Die Big Five der Persönlichkeit

Nach Warren Norman (1930–1998) wurden die fünf Dimensionen als I: *Extraversion/Surgency* (Extraversion/Begeisterungsfähigkeit), II: *Agreeableness* (Verträglichkeit), III: *Conscientiousness* (Gewissenhaftigkeit), IV: *Emotional Stability* (emotionale Stabilität) und V: *Culture* (Bildung/Kultur) benannt. Norman leitete diese primär aus dem psycho-lexikalischen Ansatz nach Raymond Cattell (1905–1998) ab. Dieser Ansatz basierte auf der Annahme, dass sich Persönlichkeitsunterschiede zwischen Individuen in der Sprache manifestieren. Demnach würden sich alle interindividuellen Persönlichkeitsunterschiede durch persönlichkeitsbeschreibende Adjektive differenzieren lassen. Für dieses Konzept wurden alle personenbeschreibenden Wörter im Wörterbuch analysiert und nach Abwägung auf zunächst 35 Variablen reduziert. Ursprünglich ging diese lexikalische Überlegung bereits auf Francis Galton (1822-1911) zurück und wurde in den 30er Jahren von Louis L. Thurstone (1887-1955),

Gordon Allport (1897-1967) und Henry S. Odbert (1909-1995) wieder aufgenommen. Später in den 50er Jahren wurde dieses Modell auch von Ernest Tupes (1961) und Raymond Christal (1992) modifiziert und faktorenanalytisch auf fünf Dimensionen reduziert (Goldberg 1993, McCrae und John 1992).

Hans J. Eysenck näherte sich der Fragestellung Persönlichkeit mittels eines differentiellen und klinischen Ansatzes, in welchem bereits Genetik eine führende Rolle spielte. Eysenck ging zunächst von zwei Persönlichkeitsdimensionen, beschrieben als Neurotizismus und Extraversion, aus. Später ergänzte er eine dritte Dimension, die des Psychotizismus. Zur Analyse dieser Persönlichkeitsdimensionen bediente sich Eysenck methodisch an Fragebögen und psychologischen Tests. McCrae und Costa (1985) ersetzten die dritte Dimension, Psychotizismus, durch Offenheit und erweiterten das Modell um die Faktoren Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. Die Produkte aus dem lexikalischen und klinischen Pfad wurden gewissermaßen zusammengefügt, wobei der Faktor IV: *Emotional Stability* durch Neurotizismus und der Faktor V: *Culture* durch Offenheit ersetzt wurde (McCrae und John 1992).

Über diesen Prozess etablierten sich die Faktoren Neurotizismus, Extraversion, Offenheit, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit für die derzeitige Anwendung des Fünf-Faktoren-Modells und werden in der Persönlichkeitspsychologie in Form von Fragebögen eingesetzt.

### **2.5.2 Das NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R)**

Basierend auf den Faktoren Neurotizismus, Extraversion und Offenheit für Erfahrung entwickelten McCrae und Costa 1985 das Neurotizismus – Extraversion - Offenheit für Erfahrung - Persönlichkeitsinventar (NEO-PI) (McCrae und Costa 1989). 1992 wurde diese Testbatterie revidiert und um die Faktoren Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit erweitert. In dieser revidierten Version wurden jeder Hauptdimension noch einmal sechs Facetten untergeordnet. Jede der insgesamt 30 Facetten wurde wiederum durch acht Items definiert, sodass ein Fragenkatalog von insgesamt 240 Items entstand (Costa und McCrae 1992).

Das revidierte NEO-Persönlichkeitsinventar wurde von Ostendorf und Angleitner ins Deutsche übersetzt und findet aktuell weitreichend Anwendung (Ostendorf und Angleitner 2003).

**Neurotizismus**

Neurotizismus beschreibt eine Persönlichkeitsdimension, die durch die Tendenz zu emotionaler Instabilität, psychischer Labilität, geringem Selbstwertgefühl und dem Erleben negativer Gefühle wie Angst und Depression charakterisiert werden kann. Im NEO-PI-R wird Neurotizismus so definiert, dass Unterschiede zwischen emotionaler Robustheit auf der einen und emotionaler Empfindsamkeit auf der anderen Seite evaluiert werden (Goldschmidt und Berth 2006). Neurotizismus wird in sechs Unterskalen aufgeteilt: Ängstlichkeit (N1), Reizbarkeit (N2), Depression (N3), soziale Befangenheit (N4), Impulsivität (N5) und Verletzlichkeit (N6) (Costa und McCrae 1992). Für die Facette Ängstlichkeit (N1) werden im NEO-PI-R keine spezifischen Ängste erfragt. Dennoch können hohe Summenwerte als prädiktiver Faktor für die Entwicklung von Angststörungen betrachtet werden (Sarges und Wottawa 2001, Vinkhuyzen et al. 2012). Ähnlich verhält es sich für die Facette Depression (N3), in der individuelle Unterschiede in der Tendenz zu depressiven Verstimmungen erfasst werden. Hohe Werte für Depression implizieren ebenso eine erhöhte Vulnerabilität zur Entwicklung von Depressionen (Vinkhuyzen et al. 2012). Reizbarkeit (N2) beschreibt die individuelle Fähigkeit, mit Ärger und Frustration umzugehen. Soziale Befangenheit (N4) bezieht sich auf das Empfinden von Scham und Verlegenheit sowie Anspannung in Gegenwart anderer Personen. Verletzlichkeit (N6) erfasst die Stressanfälligkeit eines Individuums. Die Facette Impulsivität (N5) beschreibt die Unfähigkeit, Begierde und Verlangen zu kontrollieren. Diese Facette korreliert jedoch insgesamt deutlich schwächer mit Neurotizismus als Summenwert als die anderen Facetten (Asendorpf und Neyer 2007).

Neurotizismus stellt eine der prägendsten Faktoren der Persönlichkeit dar und ist durch die enge Korrelation zu psychiatrischen Störungen besonders relevant für die klinisch-psychologische Forschung.

## **Extraversion**

Extraversion beschreibt die Tendenz zu Geselligkeit, Freundlichkeit und unternehmungsfreudigem, aktivem Verhalten. Extrovertierte Menschen fühlen sich unter Menschen wohl, mögen Aufregung und können als gesprächig, dominant, energisch und optimistisch beschrieben werden. Introversion hingegen kann als Fehlen dieser Eigenschaften verstanden werden (Goldschmidt und Berth 2006).

Die Unterskalen für Extraversion im NEO-PI-R sind Herzlichkeit (E1), Geselligkeit (E2), Durchsetzungsfähigkeit (E3), Aktivität (E4), Erlebnishunger (E5) und Frohsinn (E6) (Costa und McCrae 1992). Hohe Werte dieser Dimension wirken protektiv bezüglich der Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen. Niedrige Werte hingegen konnten an psychiatrischen Patienten, die unter sozialer Phobie, Agoraphobie oder Dysthymie litten, beobachtet werden (Vinkhuyzen et al. 2012).

## **Offenheit für Erfahrungen**

Der Faktor Offenheit für Erfahrung geht einher mit Interesse an neuen Erlebnissen und Eindrücken sowie einem eher unkonventionellen Verhalten. Menschen mit niedrigen Offenheitswerten zeigen sich hingegen eher konservativ.

Im NEO-PI-R werden dabei folgende Facetten erfasst: Fantasie (O1), Ästhetik (O2), Gefühl (O3), Handlungen (O4), Ideen (O5), Werte (O6) (Costa und McCrae 1992).

## **Verträglichkeit**

Mit der Dimension Verträglichkeit werden Einstellungen und gewohnheitsmäßige Verhaltensweisen in sozialen Beziehungen beschrieben. Personen mit hohen Werten für Verträglichkeit sind hilfsbereit, entgegenkommend, vertrauensbereit und bemüht anderen Menschen zu helfen (Goldschmidt und Berth 2006).

Die Unterskalen für Verträglichkeit im NEO-PI-R werden gebildet durch Vertrauen (A1), Freimütigkeit (A2), Altruismus (A3), Entgegenkommen (A4), Bescheidenheit (A5) und Gutherzigkeit (A6) (Costa und McCrae 1992).

## **Gewissenhaftigkeit**

Als zentrale Aspekte der Dimension Gewissenhaftigkeit werden Selbstkontrolle, Zielstrebigkeit und Genauigkeit beschrieben. Somit sind Menschen mit hohen Werten für diesen Faktor sehr planend und organisiert, treffen ihre Entscheidungen wohl überlegt und sind sehr verantwortungsbewusst, während Menschen mit niedrigem Skalenwert für Gewissenhaftigkeit eher unsorgfältig und unorganisiert erscheinen.

Gewissenhaftigkeit definiert sich im NEO-PI-R über Kompetenz (C1), Ordentlichkeit (C2), Pflichtbewusstsein (C3), Leistungsstreben (C4), Selbstdisziplin (C5) und Besonnenheit (C6) (Costa und McCrae 1992).

### **2.5.3 Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)**

Neben dem NEO-PI-R ist als weiterer wichtiger Fragebogen in der Persönlichkeitsdiagnostik das Eysenck Personality Questionnaire (EPQ) zu nennen.

Der Psychiater Hans J. Eysenck stützte sein Persönlichkeitskonzept auf die drei Säulen Neurotizismus (N), Extraversion (E) und Psychotizismus (P). Er konzipierte ein hierarchisches System, in dem er den Hauptdimensionen (N), (E) und (P) jeweils einzelne, untergeordnete Eigenschaften zuordnete. Eine Übersicht darüber bietet Tabelle 2.2.

Der Eysenck Personality Questionnaire (EPQ) ist eine modifizierte Version seines Vorläufermodelles, dem Maudsley Personality Inventory (MPI), der 1959 erschien und ursprünglich nur die Dimensionen Neurotizismus und Extraversion erfasste. Der EPQ wurde um die Dimension Psychotizismus erweitert (Eysenck et al. 1985). Seit 1985 wird er in dieser revidierten Form (EPQ-R) angewandt. Der Test umfasst 102 Items, die in einem dichotomen Antwortformat (ja oder nein) bearbeitet werden. Dabei wird Psychotizismus in 32 Items, Extraversion in 23 Items und Neurotizismus in 25 Items erfragt. Zusätzlich existiert eine Kontrollskala mit 22 Items (Eysenck und Eysenck 1974, Ruch 1999).



**Tabelle 2.2 Das Persönlichkeitsmodell nach Eysenck (Eysenck et al. 1985).**

Psychotizismus	Extraversion	Neurotizismus
aggressiv	gesellig	ängstlich
kalt	lebhaft	bedrückt
egozentrisch	aktiv	Hang zu Schuldgefühlen
unpersönlich	assertiv	geringe Selbstachtung
impulsiv	reizsuchend	angespannt
antisozial	sorglos	irrational
unempathisch	dominant	schüchtern
kreativ	optimistisch	launisch
hartherzig	wagemutig	emotional

## 2.5.4 Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ)

Als weiteres wichtiges Medium in der Persönlichkeitsforschung dient der Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) und seine erweiterte Version, das Temperament and Character Inventory (TCI). Diese Modelle wurden von dem amerikanischen Psychiater und Genetiker Claude R. Cloninger entworfen (Cloninger 1987, Cloninger et al. 1993).

Im TPQ wird Persönlichkeit über folgende Persönlichkeitsdimensionen erfasst: Neugierde (*novelty seeking*), Schadensvermeidung (*harm avoidance*), „Abhängigkeit von Belohnung“ (*reward dependence*).

Diese Dimensionen werden mittels eines 100-Item-Fragebogens erfasst, während das umfassendere Temperament and Character Inventory (TCI) 240 Items enthält. Dabei soll Persönlichkeit über vier Dimensionen des Temperaments und drei Dimensionen des Charakters analysiert werden (siehe Abbildung 2.3.).

Temperament wird dabei über die Dimensionen des TPQs erfasst und um den Faktor *Persistenz (PS)*, das mit Beharrlichkeit übersetzt werden kann, erweitert. Die Dimensionen des Charakters werden differenziert in *Self-Directedness (SD)*, was Verantwortung, Sinn-Orientierung, Einfallsreichtum und Selbstakzeptanz impliziert, in *Cooperativeness (CO)*, womit soziale Akzeptanz, Empathie, Hilfsbereitschaft, Mitgefühl und aufrichtiges Gewissen gemeint sind und in *Self-Transcendence (ST)* als Maß für Selbstvergessenheit, transpersonale Identifikation und spirituelle Akzeptanz (Cloninger et al. 1993).

### „Dimensionen des Temperaments“



### „Dimensionen des Charakters“



Abbildung 2.3 Das Temperament and Character Inventory

Die Dimension Neurotizismus des Fünf-Faktoren-Modells korreliert mit der Dimension *harm avoidance*, deren Unterskalen Sorge (*anticipatory worry*), Pessimismus (*pessimism*), Angst vor Unbekanntem (*fear of uncertainty*), Schüchternheit im Umgang mit Fremden (*shyness with strangers*) und Ermüdbarkeit (*fatigability*) sind. Hohe Werte für *harm avoidance* bergen demnach ebenso ein erhöhtes Risiko, Phobien oder generalisierte Angststörungen zu entwickeln (De Fruyt et al. 2006, Frustaci et al. 2008).

Wenngleich auch weitere Fragebögen in der Persönlichkeitsdiagnostik Anwendung finden, sind die drei beschriebenen Modelle (Überblick, Tabelle 2.3.) die aktuell am häufigsten verwendeten.

**Tabelle 2.3. Gegenüberstellung der beschriebenen Dimensionen in der Persönlichkeitsdiagnostik**

NEO-PI-R	EPQ-R	TPQ/TCI
Neurotizismus	Neurotizismus	Novelty Seeking
Extraversion	Extraversion	Harm Avoidance
Offenheit	Psychotizismus	Reward Dependence
Verträglichkeit		Persistenz
Gewissenhaftigkeit		Self-Directedness
		Cooperativeness
		Self-Transcendence

NEO Personality Inventory Revised (NEO-PI-R), Eysenck Personality Questionnaire Revised (EPQ-R), Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ), Temperament and Character Inventory (TCI)

## 2.6 Neurotizismus

Neurotizismus leitet sich in der Namensgebung von dem Begriff „Neurose“ ab, welcher mit Nervenerkrankung übersetzt werden kann und erstmalig von dem schottischen Arzt William Cullen (1769) verwendet wurde. Die Neurose stellt einen veralteten Überbegriff für psychische oder psychosoziale Störungen ohne nachweisbare organische Grundlage und ohne den für Psychosen kennzeichnenden Verlust des Realitätskontakts dar. Sie wurde daher früher als leichtgradige seelische Störung der Psychose als schwerer psychiatrischer Störung gegenübergestellt. Neurosen entwickeln sich nach psychoanalytischem Verständnis auf dem Boden nicht bewältigter, innerer Konflikte. Heute ist dieser Begriff in der Psychiatrie nicht mehr gebräuchlich und die vielfältigen Krankheitsbilder hinter dem Begriff neurotische Störung werden differenzierter betrachtet.

Der Ursprung des Begriffs Neurotizismus geht auf Hans J. Eysenck zurück. Nach Eysenck ließ sich Neurotizismus mit Labilität gleichsetzen, wobei die Persönlichkeit eines Menschen in die gegensätzlichen Dimensionen Labilität vs. Stabilität und in Extraversion vs. Introversion unterteilt wurde. Labile Persönlichkeiten reagieren - nach Eysenck - stärker auf emotional erregende Situationen und benötigen längere

Zeit, um sich von diesen Situationen zu erholen. Eysenck beschäftigte sich auch mit dem physiologischen Hintergrund dieser Variabilität in der psychischen Belastbarkeit zwischen den Individuen. Er vermutete eine Erklärung in einer verstärkten Reaktion des limbischen Systems auf Stressoren bei labilen Personen. Da das limbische System der Verarbeitung von Emotionen dient und nach dieser Hypothese bei neurotischen Personen stärker aktiviert ist, wird es nach Eysenck gleichzeitig auf die Entwicklung von Neurosen konditioniert (Eysenck 1947).

Die Dimension Neurotizismus ist aktuell in die meisten Persönlichkeitstheorien und -tests integriert. Sie kann, gemeinsam mit den anderen Dimensionen der Big Five, im NEO-PI-R erfasst werden. Einen Überblick über die Bedeutung der einzelnen Facetten der Dimension Neurotizismus im NEO-PI-R bietet Tabelle 2.4.

**Tabelle 2.4 Facetten von Neurotizismus nach (Ostendorf und Angleitner 2003)**

Facette	Niedrige Werte	Hohe Werte
<b>Ängstlichkeit</b>	Angstfrei, unerschrocken, unerschütterlich	Ängstlich, nervös, beunruhigt
<b>Reizbarkeit</b>	Ausgeglichen, nicht schnell beleidigt	Übellaunig, empfindlich, gereizt, übellaunig
<b>Depression</b>	Sorglos, hoffnungsvoll, zuversichtlich	Schwermütig, bedrückt, entmutigt
<b>Soziale Befangenheit</b>	Selbstsicher, ungezwungen, unbefangen	Schüchtern, gehemmt, leicht verlegen
<b>Impulsivität</b>	Hohe Frustrationstoleranz, kontrolliert	Unkontrolliert, genussüchtig, leicht verführbar
<b>Verletzlichkeit</b>	Stabil, stressresistent, nicht aus der Ruhe zu bringen	Sensibel, stressanfällig, verletzlich

Da Neurotizismus in einem hohen Maß mit dem Erleben negativer Affekte einhergeht, gelten hohe Neurotizismuswerte als sozial unerwünscht. Menschen mit einer ausgeprägt neurotischen Art neigen zu Ängstlichkeit, Nervosität, Übellaunigkeit, Schüchternheit und Stressanfälligkeit. Diese Eigenschaften legen nahe, dass sowohl Arbeitsverhältnisse als auch Partnerschaften mit Personen, die massiv neurotische Züge aufweisen, oft problembehaftet sein können. Sehr niedrige Werte für Neurotizismus können jedoch unter Umständen auch sozial unerwünscht sein, wenn die Personen als unsensibel wahrgenommen werden (Asendorpf und Neyer 2007).

Wenngleich auch die Persönlichkeitsdimension Neurotizismus von dem Begriff der Neurose, der eine psychiatrische Störung beschreibt, abzugrenzen ist, gelten Menschen mit hohen Werten für Neurotizismus dennoch als deutlich vulnerabler, eine derartige Krankheit zu entwickeln, als Personen mit niedrigen Neurotizismuswerten.

Dieser Vermutung, die bereits auf Eysenck zurückgeht, wurde in diversen Studien nachgegangen.

So konnte Neurotizismus mit Angststörungen, Depressionen und suizidalem Verhalten assoziiert werden (Brandes und Bienvu 2006, Widiger und Trull 1992). Aus den Daten großer longitudinaler Studien konnte eine hohe Ausprägung an Neurotizismus als deutlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Depressionen identifiziert werden (Kendler et al. 1993, Ormel et al. 2004).

Weitere Studien legen die Vermutung nahe, dass hohe neurotische Persönlichkeitswerte das Risiko für ein komorbides Erkranken an Depressionen und Angststörungen begünstigen. Auch das Risiko für Suizidalität scheint unter depressiven Patienten oder Angstpatienten mit hohen Neurotizismuswerten erhöht zu sein (Khan et al. 2005).

Weiterer Gegenstand der Forschung ist die Heritabilität dieser Persönlichkeitsdimension. Diese wird studienabhängig auf 13–58% geschätzt (Vinkhuyzen et al. 2012).

Allerdings postulieren Ergebnisse aus neueren Studien, dass Neurotizismus nicht, wie zunächst angenommen, eine von der Umwelt unbeeinflussbare Disposition ist (Eysenck 1951, McCrae et al. 2000), sondern durch positive und negative Lebensereignisse beeinflusst wird. So gehen negative Lebensereignisse mit einer Erhöhung von Neurotizismus einher, während positive Ereignisse, wenn auch in schwächerem Ausmaß, Neurotizismus verringern. Gleichzeitig wird jedoch auch von einer Disposition für negative Lebensereignisse durch hohe Neurotizismus-Scores ausgegangen. Situationen wie Stress am Arbeitsplatz, finanzielle Sorgen, Scheidungen und Krankheit gehören zu jenen Lebensereignissen, die Neurotizismus verstärken, jedoch gleichzeitig durch eine hohe Ausprägung von Neurotizismus begünstigt werden (Jeronimus et al. 2014).

## **2.7 Genetik und Neurotizismus**

Dass Gene das Verhalten von Personen und darüber auch individuelle Persönlichkeitsausprägungen beeinflussen, wurde schon lange vermutet.

Bereits Charles Darwin (1809–1882) und Francis Galton (1822–1911) beschäftigten sich mit dieser Hypothese (Asendorpf und Neyer 2007).

So führte auch Francis Galton die erste Familienstudie zur Erforschung der Verhaltensgenetik durch und gewann erste Hinweise darauf, dass das Verhalten von erblichen Komponenten geprägt zu sein scheint (Plomin 1999).

Plomin et al. publizierten 1977 erste bahnbrechende Ergebnisse, die eine wechselseitige Genom-Umwelt-Korrelation postulierten (Plomin et al. 1977).

Weitere Studien zu der Fragestellung „Genetik und Persönlichkeit“ fanden zunächst vor allem im Setting von Zwillingsstudien statt. Diese kamen zu dem umstrittenen Ergebnis, dass „Persönlichkeit“ zu 50% genetisch prädispositioniert wird, während der Einfluss durch die unmittelbare familiäre Prägung nahezu vernachlässigbar sei (Bouchard 1994).

Mittlerweile haben sich in der Wissenschaft neben klassischen Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien zunehmend molekulargenetische Untersuchungsverfahren etabliert, deren Ziel die Identifikation spezifischer Gene für Persönlichkeit ist. Dies geschieht vorrangig durch Assoziationsstudien und familiäre Kopplungsstudien.

### **2.7.1 Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien**

In Familienstudien werden Familienmitglieder auf das Vorliegen definierter genetischer Merkmale untersucht. In diesem Setting spielen sowohl die genetische Anlage als auch die prägende Umwelt eine Rolle.

Auch in Zwillingsstudien wird der Einfluss von Anlage und Umwelt auf definierte Merkmale analysiert. Dazu werden monozygote Zwillinge, deren Erbgut nahezu identisch ist, mit dizygoten Zwillingen verglichen. Außerdem fließen Faktoren wie gemeinsames oder getrenntes Aufwachsen der ein- oder zweieiigen Zwillinge in die Analyse mit ein. Über die Konkordanz bzw. die Diskordanz von Zwillingen in ihren Merkmalen lässt sich Anhalt darauf finden, ob die interessierenden Parameter genetisch oder umweltbedingt beeinflusst werden. Wenn sich demnach monozygote Zwillinge in bestimmten untersuchten Merkmalen ähnlicher sind als dizygoter Zwillinge, kann dies als Hinweis auf eine genetische Beeinflussung für den interessierenden Parameter interpretiert werden.

Adoptionsstudien geben die Möglichkeit, genetische und umweltbedingte Faktoren differenziert zu betrachten, da in diesen Fällen die gemeinsame Umweltprägung wegfällt.

Bouchard et al. verglichen zur Fragestellung des genetischen Einflusses auf Persönlichkeitsmerkmale Daten diverser älterer Zwillingsstudien mit den Ergebnissen der *National Merit Twin Study* von Loehlin et al. und ihren eigenen Ergebnissen aus der MISTRA-Studie (*Minnesota study of twins reared apart*). Für die Zwillingsstudie von Loehlin et al. wurden 850 Zwillingspaare hinsichtlich individueller Unterschiede in Persönlichkeit, Bildung und Interessen verglichen (Loehlin und Nichols 1976). Die Minnesota Studie umfasste 59 monozygote und 47 dizygote Zwillingspaare, die in getrenntem Setting aufwuchsen, sowie 522 monozygote und 408 dizygote Zwillinge, die identische familiäre Umweltbedingungen teilten. Unterschiede in der Persönlichkeit wurden anhand eines additiven Modells an den „Big Five“-Dimensionen gemessen.

Während die älteren Studien von einem genetischen Einfluss auf Persönlichkeit von annähernd 51% ausgingen, ergab die Loehlin Studie einen genetischen Einfluss von 42% und die Studienergebnisse aus der „Minnesota Studie“ kamen auf einen genetischen Einfluss von 41%, bei einem Einfluss durch eine geteilte Umwelt von nur 7%.

Weitere Einflüsse auf die Persönlichkeit basieren auf nicht geteilten Umwelteinflüssen und möglichen Messfehlern (Bouchard 1994, Loehlin und Nichols 1976).

Die Ergebnisse der Studie von Loehlin und Nichols aus dem Jahr 1976 gaben Hinweise darauf, dass Persönlichkeit erblich beeinflusst wird. In diesem Studiendesign konnte jedoch kein differenzierter Einfluss auf einzelne Persönlichkeitsdimensionen identifiziert werden.

Für diese Fragestellung wiederholten Loehlin et al. 30 Jahre später die Studie an einem deutlich größeren Probandenkollektiv. Die Persönlichkeitsdimensionen wurden in dieser Studie mittels EPQ-R und TPQ erfragt. Es konnte dabei für eineiige Zwillinge eine Korrelation von 53% für Neurotizismus detektiert werden, während diese für zweieiige Zwillinge bei 18% lag. Dieses Ergebnis führte zu einer Erblichkeitsschätzung von insgesamt 36%. Für Extraversion ergaben sich ähnliche Schätzungen von 37% (Loehlin 2012).

Goldberg et al. schätzen die Heritabilität von Neurotizismus auf 40–45% (Goldberg 2001).

Auch Jang et al. konnten in einer Zwillingsstudie an 123 eineiigen Zwillingen und 127 zweieiigen Zwillingen genetische Einflüsse auf die Big Five-Dimensionen, gemessen mittels NEO-PI-R, detektieren. In diesem Probandenkollektiv betrug die Erblichkeits-schätzung für Neurotizismus ebenso 41% (Tabelle 2.5.).

**Tabelle 2.5 Heritabilität der Big Five (Jang et al. 1996)**

Neurotizismus	41%
Extraversion	53%
Offenheit	61%
Verträglichkeit	41%
Gewissenhaftigkeit	44%

Few et al. hatten den genetischen Einfluss auf Persönlichkeit in einer australischen Zwillingsstudie untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie schätzten den Erblichkeitsfaktor für Neurotizismus auf 38% (Few et al. 2014).

Van den Berg et al. kamen hingegen bei einer Datenanalyse von sechs Zwillingsstudien auf Heritabilitätswerte von 48% für Neurotizismus und 49% für Extraversion (Van den Berg et al. 2014).

Bouchard und McGue fassten 2003 die Studienlage für die Heritabilität von Persönlichkeit zusammen und kamen für die in dieser Arbeit vorrangig betrachtete Dimension Neurotizismus auf Werte zwischen 41% und 58% (Bouchard und McGue 2003).

Die Ergebnisse der Zwillingsforschung lieferten zusammengefasst deutliche Hinweise für Heritabilität der Persönlichkeitsdimensionen des Fünf-Faktoren-Modells. Unter Einbeziehung aktuellerer Studien schwanken die Schätzungen zwischen 36% und 48%.

## 2.7.2 Molekulargenetik mit Kopplungs- und Assoziationsstudien

Das humane Genom besteht aus ca. 25.000 Genen (International Human Genome Sequencing Consortium 2004). Es ist in seiner Gesamtheit aus rund 3 Milliarden Basenpaaren aufgebaut, wobei sich Individuen in ca. 0,1% dieser Basenpaare voneinander unterscheiden. Diese 0,1% sind für die unterschiedlichen Ausprägungen verschiedener Merkmale ausschlaggebend. Den größten Teil dieser Differenzen bilden



Einzelbasenpolymorphismen (*single-nucleotide-polymorphisms* SNPs). Die meisten Polymorphismen liegen dabei in den Introns der Gene. Nur ein kleiner Teil ist in den codierenden Regionen, den Exons, lokalisiert. Obwohl Introns nicht codierende Regionen innerhalb der Gene sind, welche in der Regel während des Spleiß Vorgangs aus der RNA entfernt werden, können sie zur Veränderung der Proteinbildung beitragen. Dies ist über alternatives Spleißen möglich, wobei unter anderem Introns in der *messenger* RNA (mRNA) beibehalten werden bzw. zum Einführen alternativer Exons beitragen. Durch alternatives Spleißen werden somit aus einem Gen verschiedene mRNA Varianten und damit auch verschiedener Proteine gebildet (Wang et al. 1998).

Große Abschnitte des menschlichen Genoms bestehen aus sich wiederholenden Basensequenzen, sogenannten Satelliten. Umfassen diese nur wenige (8–90) Basenpaare, handelt es sich um sogenannte *variable number of tandem repeats* (VNTRs), auch Minisatelliten genannt. Interindividuelle Unterschiede dieser variablen Sequenzlängen können phänotypische Effekte haben (Edwards et al. 1991).

Ebenso verhält es sich mit differenten Kopienzahlvariationen (*copy number variation*: CNV). CNVs bezeichnen eine Form struktureller Variationen der DNA. Sie erzeugen eine Abweichung in der Anzahl der Kopien eines bestimmten Gens, beispielsweise über Gendeletionen oder -duplikationen. Im menschlichen Genom sind ca. 30.000 CNVs bekannt (Conrad et al. 2010).

Interindividuelle Unterschiede in SNPs, VNTRs und CNVs können Auswirkungen auf die Prädisposition für bestimmte phänotypische Merkmale haben. Daher eignen sie sich als genetische Marker in der modernen molekulargenetischen Forschung und sind damit Gegenstand genomweiter Assoziationsstudien (GWAS).

## **Assoziationsstudien/GWAS**

Genetische Assoziationsstudien werden im Setting klassischer Fall-Kontroll-Studien durchgeführt. Dabei werden Stichproben, die ein bestimmtes Merkmal aufweisen, mit Kontrollgruppen, die dieses Merkmal nicht aufweisen, hinsichtlich einer spezifischen Allel- und Genotypverteilung in einem untersuchten Polymorphismus verglichen. Assoziation bedeutet also, dass bestimmte Allele in einem bestimmten SNP überzufällig häufig bei Trägern eines untersuchten Merkmals vorkommen (Boddeker und Ziegler 2000).

Sinnvollerweise werden in Assoziationsstudien Gene untersucht, die entweder im Zusammenhang mit der Pathophysiologie einer Erkrankung stehen oder in Regionen positiver Kopplungsbefunde liegen. Durch die SNP-Chip Technologie ist es aber auch möglich in einem hypothesenfreien Ansatz, eine sehr große Anzahl an genetischen Markern gleichzeitig an einem Individuum zu untersuchen. Im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien werden so, unter gleichzeitiger Analyse von bis zu 2 Millionen genetischer Varianten, eine Vielzahl von Probanden untersucht.

Befunde aus Assoziationsstudien sind vergleichsweise sehr sensitiv und eher weniger spezifisch. Dadurch erhöht sich zum einen die Wahrscheinlichkeit, Gene mit nur geringem Einfluss zu identifizieren, zum anderen steigt jedoch das Risiko für falsch-positive Assoziationen (Arolt et al. 2006).

Auf der Suche nach Genen für Persönlichkeit wurden bereits zahlreiche GWAS durchgeführt, wobei vielversprechende SNPs detektiert wurden, die Hinweise auf interessante Gene lieferten. Jedoch war es bisher häufig nur schwer möglich, signifikante Ergebnisse zu replizieren. Generell benötigen GWAS umfangreiche Stichproben und häufig mehrstufige Testverfahren, sodass an einem initialen Kollektiv zunächst interessante Regionen identifiziert werden, welche dann in einem zweiten Schritt feinmaschiger untersucht werden sollten.

Da eine hohe Ausprägung an Neurotizismus mit Angststörungen und Depressionen assoziiert ist (Brandes und Bienvu 2006), wird dieser Dimension in der Persönlichkeitsforschung besonders viel Aufmerksamkeit geschenkt. Über ein besseres Verständnis der genetischen Einflussfaktoren auf Neurotizismus wird sich erhofft, gleichzeitig genetische Einflussfaktoren auf diese psychiatrischen Störungen zu identifizieren, die in einem weiteren Schritt therapeutisch genutzt werden können.

Van den Oord et al. identifizierten in einer umfassenden GWAS, in der zunächst über 420.000 genetische Marker hinsichtlich einer Assoziation mit Neurotizismus analysiert wurden, das MAMDC1-Gen mit vier signifikanten SNPs als neues Kandidatengen für Neurotizismus. Die beschriebene GWAS wurde in einer amerikanisch-deutschen Kooperation durchgeführt, wobei zunächst 1.227 gesunde amerikanische Probanden genotypisiert wurden und anschließend die erfolgsversprechenden SNPs an einem deutschen Kollektiv von 1.880 gesunden Probanden repliziert wurden (Van den Oord et al. 2008).

In einer Metaanalyse von acht europäischen GWAS wurden Assoziationen zwischen Neurotizismus und SNPs in den Genen LCE3C (Chr.1q21.3), POLR3A (Chr. 10q22-q23), LMAN1L (Chr. 15q24.1), ULK3 (Chr15q24.1), SCAMP2 (Chr. 15q23-q25) detektiert (Luciano et al. 2012).

Shifman et al. versuchten erstmalig, Assoziationen zwischen diversen SNPs und Neurotizismus mittels DNA-Pooling zu identifizieren. Dazu wurde zunächst ein DNA Pool aus den Proben von 2.054 Probanden gebildet, die im EPQ entweder extrem hohe oder extrem niedrige Neurotizismus-Scores erreichten. Zur Kontrolle wurde ein zweiter Pool mit den Proben von 1.534 Probanden angelegt. In den beiden Proben konnte eine Assoziation zwischen einem SNP rs702543 im PDE4D-Gen und Neurotizismus gefunden werden, wobei das A-Allel in diesem Polymorphismus mit hohen Neurotizismus-Scores assoziiert wurde. In dieser Studie fanden sich zusätzlich Hinweise auf eine genetische Assoziation zwischen Neurotizismus und einem SNP in einer CNV-Region auf dem Chromosom 17q21.31 (Shifman et al. 2008).

Die Assoziation zwischen Neurotizismus und dem PDE4D-Gen konnte in einer weiteren großen GWAS aus der Schweiz bekräftigt werden. 2.235 Probanden bearbeiteten dazu den EPQ. 430.000 autosomale SNPs wurden analysiert, wobei nur ein

Kandidatengen für Neurotizismus, das NKAIN2-Gen, gefunden werden konnte. Eine weitere Fragestellung dieser Studie war der Einfluss von Alter und Geschlecht auf Neurotizismus. Dabei konnte eine Korrelation zwischen dem Gen GPC6 auf dem Chromosom 13 und Unterschiede bezüglich Neurotizismus in Abhängigkeit vom Alter der Probanden gezeigt werden. Bei Probanden mit dem Genotyp GG oder GA im SNP rs9561329 stiegen Neurotizismuswerte mit dem Alter, während sie bei AA-homozygoten Probanden sanken. Geschlechtsspezifische Differenzen konnten in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Der gesamte genetische Einfluss auf Neurotizismus wurde in dieser Assoziationsstudie auf nur 2% geschätzt (Calboli et al. 2010).

Da die Heritabilität von Neurotizismus und Extraversion, wie sie in Zwillings- und Familienstudien geschätzt wurde (ca. 45%), in GWAS bisher nicht bestätigt werden konnte (ca. 2%), versuchten Vinkhuyzen et al. mit einer umfassenden GWAS diesen Unterschied zu klären. Für diese GWAS wurde der genetische Einfluss von bereits untersuchten autosomalen SNPs aus vorangegangenen Assoziationsstudien erneut überprüft. Dazu wurden insgesamt 849.801 autosomale SNPs von 12.000 Probanden aus australischen, schwedischen, englischen und amerikanischen Studien auf ihr LD untersucht, mit dem Ziel einen möglichen kumulativen Effekt der SNPs aufzudecken.

Der genetische Einfluss auf die Dimensionen Neurotizismus und Extraversion konnte in diesem Studiendesign auf 6% für Neurotizismus und 12% für Extraversion geschätzt werden, was deutlich über den Ergebnissen bisheriger GWAS lag, aber dennoch nur einem Drittel der Schätzungen aus Familien- und Zwillingsstudien entsprach (Vinkhuyzen et al. 2012).

### **Kopplungsstudien**

In Kopplungsstudien wird untersucht, ob das Auftreten eines bestimmten Merkmals unter Verwandten ersten Grades in Abhängigkeit eines DNA-Markers, dessen chromosomale Position bekannt ist, signifikant vererbt wird. Kopplung liegt dann vor, wenn ein bestimmtes Merkmal und ein genetischer Marker überzufällig häufig in einer Familie kosegregieren (Boddeker und Ziegler 2000). Dabei wird davon ausgegangen, dass die DNA Abschnitte für den untersuchten Phänotyp und der genetische

Marker mit umso geringerer Wahrscheinlichkeit getrennt werden, je näher sie auf einem Chromosom zusammenliegen. Ergeben Kopplungsstudien ein überzufällig häufiges gemeinsames Auftreten von Merkmalen und genetischen Markern, kann so auf eine Bedeutung dieses genetischen Faktors für das untersuchte Merkmale geschlossen werden. Als Maß für die Irrtumswahrscheinlichkeit eines Kopplungsbefundes dient der *logarithm of odds-Score* (LOD-Score), wobei ein LOD-Score von drei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1:10.000 entspricht und so als hinweisgebend für Kopplung angesehen wird (Vink und Boomsma 2002).

Für eine Kopplungsstudie aus den Niederlanden wurden Familien mit extrem hohen Werten für Persönlichkeitsdimensionen, evaluiert durch das NEO-FFI (>90te Perzentile) in einem genomweiten Scan genotypisiert. Für Neurotizismus fielen hier Signifikanz-Trends für die Genregionen 19q13, 21q22 und 22q11 auf, die jedoch statistisch keine genomweite Signifikanz erlangten. Es wurden allerdings zwei signifikante Haplotypen im chromosomalen Bereich 21q22 identifiziert, die folgende Gene enthielten: TTC3, DSCR9, DSCR3, DYRK1A, KCNJ6 und PIGP (Amin et al. 2012).

In anderen genomweiten Kopplungsstudien fanden sich einige weitere *Quantitative Trait Loci* (QTL), d.h. Regionen auf Chromosomen, die quantitativen Einfluss auf Neurotizismus bewirken. Die Regionen 1q, 8p, 11q, 12q und 18q wurden dabei mehrfach als signifikant detektiert (Amin et al. 2012, Fullerton et al. 2003, Gillespie et al. 2008, Kuo et al. 2007, Nash et al. 2004, Neale et al. 2005, Wray et al. 2008).

### **2.7.3 Assoziation verschiedener Neurotransmitter mit Neurotizismus**

Mittels molekulargenetischer Untersuchungen konnten bereits Assoziationen zwischen Neurotizismus und einer Vielzahl von Genen und Neurotransmittern festgestellt werden.

Insbesondere Gene die in Dopamin- und Serotonin-Pathways involviert sind konnten häufig mit Neurotizismus assoziiert werden. Weiterhin zeigte sich, dass unter anderem Polymorphismen in Genen für Neurogenese (BDNF), Zellwachstum (GPC6), synaptisch/neuronale Signalvermittlung (CHRNA5, CHRNA3, SNAP25) und auch in Genen mit olfaktorischer Funktion (OR1A2) die Persönlichkeitsdimension Neurotizismus beeinflussen können.

So konnte beispielsweise für den *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), einen Nervenwachstumsfaktor, der zur Familie der Neurotrophine gehört, welche für die Differenzierung, das Überleben und den Zelltod von Neuronen sowie für deren synaptische Plastizität essentiell sind, für einen funktionellen SNP in Position G196A ein signifikanter Zusammenhang zu Neurotizismus identifiziert werden (Frustaci et al. 2008, Lang et al. 2004, Terracciano et al. 2010).

Ein weiteres Beispiel stellt der *Olfactory receptor 1A2* (OR1A2) ein Protein das zur Familie der olfaktorischen Rezeptoren gehört dar. Kim et al. identifizierten in einer GWAS eine starke Assoziation bezüglich der Allelverteilung im SNP rs12601685 des OR1A2-Gens und Neurotizismus. In der genannten GWAS konnten zudem Assoziationen zwischen Neurotizismus und ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferas 1 (ST3GAL1), dem D1-Dopaminrezeptor (DRD1) und Glypican 6 (GPC6) identifiziert werden (Kim et al. 2013).

Gene, die in dopaminerge und serotonerge Signalwege involviert sind, gehören zu den Top Kandidatengenen der Persönlichkeitsforschung (Bouchard und McGue 2003). Dopaminrezeptoren spielen eine wichtige Rolle für Verhalten und für psychiatrische Erkrankungen (Kim et al. 2013, Zhao et al. 2014). Auch Serotonin (5-HT) beeinflusst zum einen Verhalten und Persönlichkeit und zum anderen die Pathogenese verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen (Kriegebaum et al. 2010).

Lesch et al. fanden eine Assoziation zwischen funktionellen Varianten eines Minisatelliten (5-HTTLPR) in der Promotorregion des SLC6A4-Gens und der interindividuellen Ausprägung von Neurotizismus. Dieses Gen codiert für den Serotonintransporter (5-HTT) (Lesch et al. 1996). Lovallo et al. konnten ebenfalls Assoziationen für das beschriebene Gen und Neurotizismus finden (Lovallo et al. 2014).

Das Enzym *catecholamin-O-methyltransferase* (COMT) katalysiert die Übertragung der Methylgruppe von S-Adenosylmethionin auf die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, wodurch diese inaktiviert werden. Hoth et al. konnten höhere Neurotizismus-Skalenwerte für Personen identifizieren, die in einem SNP (rs4680) jene Variante trugen die einen Basenaustausch bewirkte, welcher zu einer geringeren Enzymaktivität führte (Hoth et al. 2006). Calati et al. fanden für diesen Einzelbasenpolymorphismus Assoziationen zu der weiteren Persönlichkeitsdimension (Calati et al. 2011). Auch Eley et al. konnten Assoziationen zwischen Neurotizismus und funktionellen Polymorphismen im COMT-Gen sowie zu zwei VNTRs in der Promotorregion des MAO-A-Gens identifizieren (Eley et al. 2003).

Die Monoaminoxidase Typ A (MAO-A) katalysiert den Abbau der Monoamine Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Für dieses Enzym wurden zudem einige Polymorphismen detektiert, die mit Panikstörungen, Depressionen und Zwangsstörungen assoziiert werden konnten (Domschke et al. 2012, Eley et al. 2003).

Das NOS1-Gen, dessen Einfluss auf Neurotizismus in dieser Arbeit untersucht wird, codiert für die neuronale NO-Synthase. Dessen Produkt Nitritoxid (NO) wird unter anderem ein regulierender Einfluss auf die serotonerge und dopaminerge Signalwirkung im limbischen System zugeschrieben (Kriegebaum et al. 2010, Sammut et al. 2007). Einige Persönlichkeitsdimensionen konnten bereits mit NOS1 assoziiert werden. Auch erste Hinweise auf Assoziation zu Neurotizismus wurden bereits gefunden (Kurrikoff et al. 2012).

## **2.8 Nitritoxid (NO)**

### **2.8.1 NO-Wirkung und Signaltransduktionswege**

NO (Stickstoffmonoxid, Nitritoxid) ist ein reaktives freies Radikal, welches in vielen biologischen Prozessen als Mediator wirkt. Als intra- und interzelluläres Signalmolekül wird NO im Immun-, Gewebe- und Nervensystem gebildet (Husam et al. 1993).

Zu den wichtigsten NO-vermittelten Prozessen zählen die Regulation des Gefäßmuskeltonus und die darüber erreichte Blutdruckregulation sowie die Funktionen als Neurotransmitter und die Modulation der Immunabwehr (Guix et al. 2005). Somit dient NO als universelles Signalübertragungsmolekül.

Stickstoffmonoxid wird durch die NO-Synthasen in einer NADPH-abhängigen Reaktion aus L-Arginin gebildet (Husam et al. 1993). In speziellen Situationen kann NO jedoch auch aus Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) durch die Xanthin-Oxidase und nicht-enzymatisch aus L-Arginin freigesetzt werden (Guix et al. 2005).

NO wird nahezu ubiquitär im Körper produziert und interagiert über verschiedene Signaltransduktionswege. Dabei ist vor allem der NO/cGMP-Weg zu nennen. NO aktiviert dazu die Häm-Gruppe der Guanylylcyclase, die dann den second Messenger cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP) synthetisiert. Dieser bewirkt eine Aktivierung von Proteinkinasen G und Phosphodiesterasen. Über diese Signaltransduktionswege werden unter anderem kardiovaskuläre und zentralnervöse biologische Prozesse reguliert (Guix et al. 2005).

NO kann auch direkte zelluläre Effekte vermitteln. So können beispielsweise über Tyrosin-Nitrierung und S-Nitrosylierung zahlreiche Proteine modifiziert werden. Auch antiproliferative Prozesse und Apoptose werden durch NO beeinflusst. Dabei präsentiert sich NO unter physiologischen Bedingungen als anti-apoptotisches Molekül, das jedoch, abhängig von Konzentration und Reaktionspartnern, auch Apoptose-vermittelnd wirken kann (Guix et al. 2005). Unter physiologischen Bedingungen oxidiert NO nach wenigen Sekunden zu seinen Ausscheidungsformen  $NO_2$  und  $NO_3^-$  (Denninger und Marletta 1999). Eine Überproduktion von NO oder ein verlangsamter Abbau kann sich zytotoxisch auswirken und oxidativen Stress verursachen. Ebenso gewebeschädigend wirken sich Reaktionen von NO mit reaktiven Sauerstoffspezies aus. In diesem Kontext spielt NO eine Rolle bei der Entstehung neurodegenerativer Krankheiten wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Multipler Sklerose (MS) und Ischämie (Denninger und Marletta 1999, Guix et al. 2005).

Neben den bedeutenden vaskulären und immunologischen Funktionen wirkt NO im ZNS und PNS als Neurotransmitter und übernimmt neuromodulierende Funktionen (Bredt und Snyder 1994). Bedeutend ist dabei der Einfluss auf die Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD). Über diese Formen der synaptischen Plastizität hat NO Einfluss auf Gedächtnis- und Lernprozesse. Dabei spielt die Interaktion zwischen der NOS1 und dem Glutamat-abhängigen NMDA-Rezeptor eine wichtige Rolle (Guix et al. 2005).



NO interagiert im ZNS zudem mit weiteren Neurotransmittern, wie z.B. Serotonin und Dopamin. Sowohl Serotonin als auch Dopamin beeinflussen das emotionale Verhalten und die Persönlichkeit eines Menschen und spielen eine Rolle bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen. So gilt Serotonin als wesentlicher Modulator emotionalen Verhaltens wie Angst, Aggression und Impulsivität. Zu den psychiatrischen Krankheiten, die eng mit dem serotoninergeren System korrelieren, gehören affektive Störungen, Angststörungen, Zwangsstörungen, Essstörungen, aber auch Suchterkrankungen und ADHS. Dopamin ist unter anderem in die Pathogenese von psychotischen Störungen involviert (Horn und Snyder 1971, Kestler et al. 2000, Kriegebaum et al. 2010, Kurrikoff et al. 2012, Reiner und Spangler 2011, Smillie et al. 2010).

In diesem Kontext konnte NO bereits mit der Entstehung von psychotischen Erkrankungen und affektiven Störungen assoziiert werden (Okumura et al. 2011). Weiterhin scheinen dies auch die Signalwege zu sein, die für den Einfluss von NO auf Persönlichkeitsdimensionen wie Neurotizismus relevant sein könnten.

Furman et al. definierten eine neue Untergruppe von Schwindelerkrankungen, die *migraine-anxiety-related-dizziness* (MARD). Dabei handelt es sich um eine Schwindelerkrankung, die sich in Komorbidität mit Angst und Migräne präsentiert. Für die Pathophysiologie der MARD spielen Monoamine, darunter auch Serotonin, eine wichtige Rolle (Furman et al. 2005). So stellt sich zudem die Frage, ob NO über die Interaktion mit Serotonin den Pathomechanismus von Schwindelerkrankungen, insbesondere von Schwindelerkrankungen mit psychogenen Komponenten, mit regulieren könnte.

### **2.8.2 Nitritoxid-Synthasen NOS**

Stickstoffmonoxid wird vorrangig von NADPH-abhängigen NO-Synthasen (NOS) synthetisiert. Es wird unterschieden zwischen der neuronalen NO-Synthase (nNOS oder NOS1), der endothelialen NOS (eNOS oder NOS3), der induzierbaren NOS (iNOS oder NOS2) und der mitochondrialen NOS (mtNOS). Die mtNOS stellt eine Isoform der nNOS in der mitochondrialen Membran dar (Elfering et al. 2002). Die NO-Synthasen sind beinahe ubiquitär im Körpers vorhanden und können zum Teil überlappend im gleichen Gewebe exprimiert werden (Guix et al. 2005, Steinert et al. 2010).

NO-Synthasen katalysieren Reaktionen, in denen die Guanidingruppe der Aminosäure Arginin oxidiert, und in denen das Zwischenprodukt N-Hydroxy-Arginin in einem weiteren Schritt in Citrullin und NO gespalten wird. Diese mehrstufige Reaktion, dargestellt in Abbildung 2.4, ist abhängig von NADPH und O<sub>2</sub> (Husam et al. 1993).

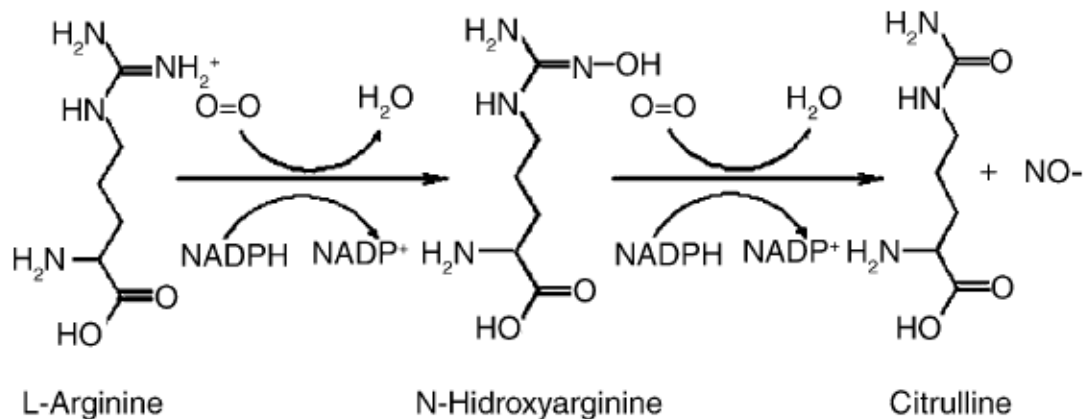


Abbildung 2.4 Synthese von Citrullin und NO, aus L-Arginin (Guix et al. 2005)

Die unterschiedlichen NO-Synthasen werden in unterschiedlichen Regionen des Genoms codiert. Das NOS1-Gen liegt auf dem Chromosom 12 (12q24.22), die induzierbaren iNOS auf dem Chromosom 17 (17q11.2) und die endothelialen eNOS auf dem Chromosom 7 (7q36).

Die neuronale Nitritoxidase wird vor allem in neuronalem Gewebe exprimiert und ist wie die eNOS, die vorrangig in vaskulären Endothelzellen vorkommt, konstitutiv vorhanden. Die iNOS kann hingegen nahezu ubiquitär durch immunologische und entzündliche Stimulation von Makrophagen, Astrozyten, Mikroglia oder andere Mediatoren, wie beispielsweise Zytokine und Lipopolysaccharide, induziert werden. Sie kann dabei große Mengen an NO freisetzen. Gleichzeitig ist diese Isoform im Unterschied zu den beiden anderen Formen nicht Ca<sup>2+</sup> und Calmodulin abhängig (Alderton et al. 2001, Ebadi und Sharma 2003, Mungrue et al. 2003).

Trotz der beschriebenen Unterschiede liegt zwischen den humanen NOS-Isoenzymen eine Homologie von 51–57% vor (Alderton et al. 2001). Die drei Formen NOS1-3 liegen in ihrer aktiven Form als Dimere mit einer C-terminalen Reduktase- und einer N-terminalen Oxygenase-Domäne vor (siehe Abbildung 2.5). Diese werden über Calmodulin verbunden.

Die N-terminale Oxygenase-Domäne enthält Bindestellen für Hämoglobin (Häm), Tetrahydrobiopterin (BH4) und L-Arginin (Arg). Die C-terminale Reduktase-Domäne bindet Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD), Flavinmononucleotid (FMN) und Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH) (Alderton et al. 2001). Während FAD, FMN und NADPH für die Redox-Reaktion benötigt werden, sind Häm und BH4 zum Strukturaufbau der Enzyme nötig.

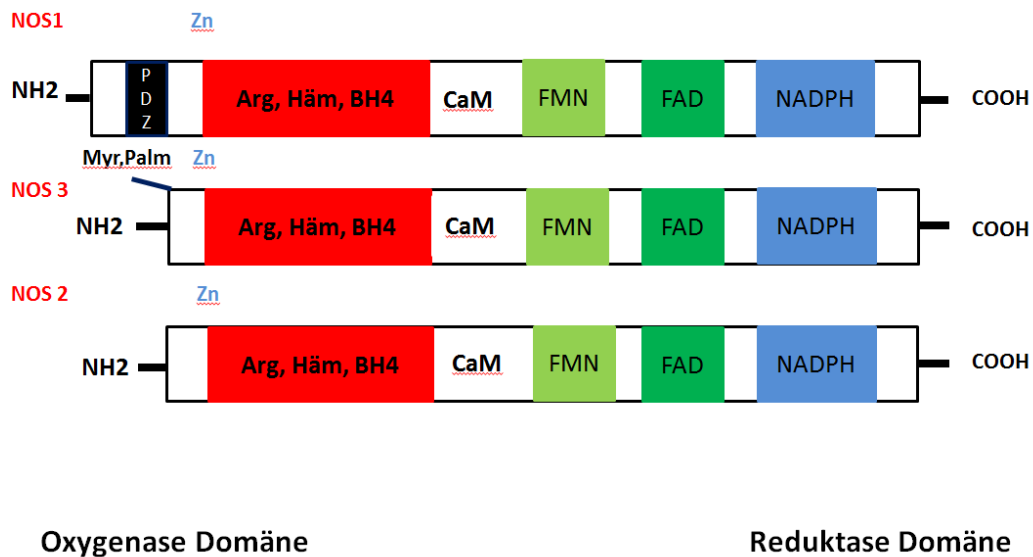


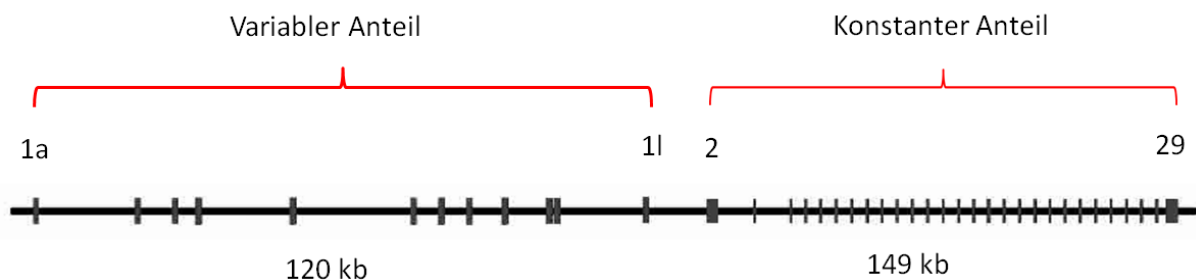
Abbildung 2.5. Struktur der humanen nNOS, eNOS und iNOS. ZN=Zink, Arg=L-Arginin, Häm=Hämoglobin, BH4=Tetrahydrobiopterin, CaM=Calmodulin, FMN=Flavinmononucleotid, FAD=Flavin-Adenin-Dinukleotid, NADPH=Nicotin-Amid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat, Myr=Myristin, Palm=Palmitin (Alderton et al. 2001)

### 2.8.3 NOS1

Die neuronale NO-Synthase (nNOS, NOS1) wird vor allem in den Neuronen des zentralen und peripheren Nervensystems exprimiert und übernimmt dort die NO-Synthese. Im menschlichen Gehirn exprimieren 1% der Zellen NOS1, wobei nahezu jedes Neuron Afferenzen aus diesen Zellen empfängt. Dabei fällt eine besonders hohe Dichte an NO in emotionsregulierenden Arealen des Gehirns auf (Snyder und Ferris 2000). Auch in einer Vielzahl anderer Gewebearten, wie beispielsweise in Skelettmuskelzellen, Niere, Nebenniere, Pankreas und den Sexualorganen, wird die NOS1 exprimiert (Hall et al. 1994). Sie ist Kalzium ( $\text{Ca}^{2+}$ )/Calmodulin-abhängig und wird konstitutiv exprimiert. Durch den Kalziumeinstrom in die Zelle binden  $\text{Ca}^{2+}$  und

Calmodulin reversibel an NOS1 und regulieren darüber die NO-Bildung (Bredt und Snyder 1994).

Das Gen für die nNOS liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 12 (12q24.22) (Hall et al, Alderton et al.). Es handelt sich bei dem NOS1-Gen um ein hochkomplexes Gen, das sich aus einer variablen und einer konstanten Region zusammensetzt. Wang et al. identifizierten zunächst neun verschiedene Isoformen (1a-1i) des Exon 1. Über variable Promotoraktivität und variable Exons 1 können eine Vielzahl unterschiedlicher NOS1-mRNA-Transkripte produziert werden. Da sich jedoch das Startcodon für die Proteintranslation im Exon 2 befindet, werden diese variablen Exons nicht translatiert und führen demnach zu keiner variablen Proteinbildung (Wang et al. 1998). Zhang et al. konnten in einer ergänzenden Studie drei weitere variable Exons 1 entdecken, sodass das Exon 1 nach heutiger Kenntnis in 12 verschiedenen Varianten vorliegt (1a-1l). Dieser variable Genanteil umfasst ca. 120 kb und ist für die gewebespezifische Expression der nNOS verantwortlich (Zhang et al. 2004). Die genetisch codierende konstante Region erstreckt sich über 149.404 kb und enthält 28 Exons (Okumura et al. 2011). Das Stopcodon liegt im Exon 29 (Hall et al. 1994). Abbildung 2.6 zeigt eine graphische Darstellung der genomischen Organisation des NOS1-Gens.



**Abbildung 2.6. Genomische Organisation des humanen NOS1-Gens.** Das Gen enthält zwölf alternative Exons1 (1a-1l) in der variablen Region. Die konstante Region umfasst den offenen Leserahmen von Exon 2 bis Exon 29 nach (Zhang et al. 2004).

Durch alternatives Spleißen der mRNA existieren zudem vier verschiedene Isoformen der nNOS: nNOSa, nNOSb, nNOSm und nNOSg. Diese unterscheiden sich in ihrem Vorkommen in der Zelle und vermitteln demnach diverse unterschiedliche Funktionen. So sind die nNOSa und nNOSm subzellulär verankert, während nNOSb und nNOSg frei im Zytoplasma vorliegen (Guix et al. 2005).

Die nNOSa stellt die dominante Isoform im menschlichen Gehirn da. Sie besteht aus 1.434 Aminosäuren und ist 160 kDa groß (Alderton et al. 2001, Mungrue und Bredt 2004).

Neben alternativem Spleißen nehmen auch posttranslationale Modifikationen Einfluss auf die nNOS Expression. So wird die nNOS-Expression auf posttranslationalem Level unter anderem durch Phosphorylierung und über Interaktion mit Hormonen reguliert (Guix et al. 2005).

#### **2.8.4 Assoziation von NOS1 und psychiatrischen Krankheiten**

Über die Interaktion von NO mit Neurotransmittern wie z. B. Serotonin und Dopamin konnte das NOS1-Gen indirekt bereits mit einigen psychiatrischen Krankheiten assoziiert werden. Serotonin spielt in der Pathogenese von diversen psychischen Erkrankungen wie affektiven Störungen, Zwangs- und Angsterkrankungen sowie Schlafstörungen, Essstörungen und ADHS eine wichtige Rolle (Jean et al. 2007, Kriegebaum et al. 2010, Li et al. 2006, Lucas et al. 2007). Dopamin hingegen ist vor allem für die Pathophysiologie von psychotischen Erkrankungen bedeutsam (Horn und Snyder 1971).

Einige Assoziationsstudien zeigten, dass verschiedene Einzelbasenpolymorphismen im NOS1-Gen ebenso mit Schizophrenie korrelieren. O'Donovan et al. identifizierten eine Assoziation zwischen dem SNP rs6490121 und Schizophrenie (O'Donovan et al. 2008). Auch Reif et al. konnten eine Assoziation zwischen einem Polymorphismus in der Promotorregion des NOS1-Gens und Schizophrenie detektieren (Reif et al. 2006). Anhand dieser und weiterer Studien konnte sich das NOS1-Gen als Kandidatengenen für Schizophrenie etablieren.

Dass der Neurotransmitter NO über verschiedene Mechanismen an der Entstehung von depressiven Erkrankungen mitwirkt, konnte ebenfalls in verschiedenen Studien gezeigt werden. NO wirkt zum einen über die Beeinflussung der Expression von Vasopressin, Oxytocin und des Corticotropin-Releasing-Faktors (CRF) in den Neuronen paraventriculärer Kerne an der Pathophysiologie depressiver Störungen mit (Purba et al. 1996). Zum anderen wurde eine erniedrigte NO-Plasmakonzentration im Blut depressiver Patienten gefunden (Chrapko et al. 2004).

Bernstein et al. stellten außerdem in post mortem immunhistochemischen Untersuchungen des Ncl. suprachiasmaticus eine eingeschränkte NO-Aktivität im Hypothalamus depressiver Patienten fest (Bernstein et al. 2002) und Gao et al. detektierten eine abnehmende NOS1-Expression im vorderen Gyrus cinguli sowie geringere NO-Konzentrationen im Liquor depressiver Patienten. Die Bedeutung einer veränderten Aktivität des Gyrus cinguli für die Pathogenese von Depressionen ist bereits bekannt. Möglicherweise hat die veränderte NOS1-Aktivität über eine Änderung der Glutamat- und GABA-Ausschüttung Effekte auf diese funktionelle Veränderung (Gao et al. 2013). Weiterhin finden sich in der Literatur Assoziationen zwischen dem NOS1-Gen und bipolaren Störungen, die ebenso mit depressiven Episoden einhergehen (Curtis et al. 2003).

### **2.8.5 Assoziation von NOS1 und Persönlichkeit**

In der Literatur lassen sich auf Basis zahlreicher Assoziationsstudien und Tierexperimente Assoziationen zwischen Markern im NOS1-Gen und variablen Ausprägungen von Persönlichkeitsdimensionen finden. Dies gilt insbesondere für Persönlichkeitsdimensionen, die von ängstlichem und depressivem Verhalten geprägt sind. Ängstlichkeit und Depression sind Facetten von Neurotizismus in den Big Five der Persönlichkeit. Zudem sind hohe Ausprägungen von Ängstlichkeit und Depression charakteristisch für phobische Schwindelpatienten. Sie werden unter anderem durch das serotonergen und dopaminergen System vermittelt. Serotonin und Dopamin ihrerseits interagieren mit NO, welches im Nervensystem vor allem durch die NOS1 gebildet wird (Okumura et al. 2011, Sammut et al. 2007).

In einer Assoziationsstudie von Kurrikoff et al. konnte ein Einfluss von unterschiedlich langen Minisatelliten in der Promotor-Region des Exon 1f (NOS1ex1f-VNTR) auf die interindividuelle Ausprägung von Persönlichkeitsdimensionen wie Ängstlichkeit und Depression nachgewiesen werden. Es wurde zwischen kurzen (*short*=S) und langen (*long*=L) Allelen im Exon 1f des variablen Anteils des NOS1-Gens unterschieden. Für die Studie wurden Daten zur Persönlichkeitserfassung an einem Kollektiv von Jugendlichen und jungen Erwachsenen erhoben. Dazu wurde der *Estonian Personality Item Pool*-NEO und weitere Fragebögen zu Impulsivität, Ängstlichkeit, Depressionen, Familienverhältnissen und negative Lebensereignissen angewandt.

Probanden mit dem Genotyp SS erzielten unter statistischer Berücksichtigung des Geschlechts und der Lebensumstände höhere Neurotizismus-, Impulsivitäts- und Ängstlichkeits-Scores als Personen mit dem Genotyp LL (Kurrikoff et al. 2012).

Bereits in vorhergehenden genetischen Untersuchungen von Laas et al. und Reif et al. konnte eine Assoziation zwischen Varianten im NOS1ex1f-VNTR und der Ausprägung von Impulsivität detektiert werden. Es stellte sich heraus, dass unter den Studienteilnehmern homozygote SS-Genotypen deutlich mehr Verhaltensweisen im Sinne adaptiver Impulsivität und gleichzeitig weniger gewissenhaftes Verhalten zeigten als Träger von L-Allelen in diesem Polymorphismus (Reif et al. 2009).

Impulsivität ist eine der sechs Facetten von Neurotizismus im NEO-PI-R und wird definiert als heterogenes Phänomen, welches den Verlust inhibitorischer Verhaltenskontrolle, Intoleranz gegenüber Belohnungsverzögerung und voreiliges Entscheiden beinhaltet (Evenden 1999). Es wird dabei zwischen adaptiver (=funktioneller) und maladaptiver (=dysfunktioneller) Impulsivität unterschieden.

Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass der positive Effekt für adaptives impulsives Verhalten unter den SS-Genotypen im Exon 1f sich in maladaptives impulsives Verhalten umkehrte, wenn die Probanden negative Lebensumstände erlebten (Reif et al. 2011). In der Assoziationsstudie von Laas et al. an ausschließlich gesunden, männlichen Probanden wurden „maladaptiver Impulsivität“ und „adaptive Impulsivität“ über Selbstbeurteilungsbögen erfasst. Auch hier erzielten homozygote SS-Genotypen signifikant höhere adaptive Impulsivitäts-Scores (Laas et al. 2010).

Deutlich stärker als die Facette Impulsivität korrelieren die Facetten Ängstlichkeit und Depression mit der Dimension Neurotizismus als Summenwert im NEO-PI-R (Asendorpf und Neyer 2007). Probanden mit dem Genotypen SS in der VNTR-Region im Exon 1f zeigten bei Kurrikoff et al. eine höhere Ausprägung an Ängstlichkeit als Vergleichsprobanden (Kurrikoff et al. 2012). Auch in Tierexperimenten konnte ein Einfluss der NOS1 auf die Persönlichkeitsdimension Ängstlichkeit beobachtet werden.

Zhang et al. entdeckten, dass die NOS1 über eine Wirkung am 5-HT1A-Rezeptor im Hippocampus von Mäusen ängstliches Verhalten mitreguliert (Zhang et al. 2010).

Aufgrund einer 95% Homologie zwischen dem murinen und dem humanen Genom stellt die Maus einen guten Modellorganismus zur Untersuchung genetischer, neuraler Fehlfunktionen dar (Kriegebaum et al. 2010). Die pathophysiologische Rolle des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors bei Angststörungen und Depressionen ist bekannt. Diese Erkrankungen gehen mit einer Herabregulierung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors im Hippocampus und im Frontallappen einher, weshalb auch 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptor Agonisten zur medikamentösen Behandlung von Depressionen und Angststörungen wirksam sind. In der Studie wurde das Verhalten von Wildtyp Mäusen (WT Mäusen), Knockout Mäusen (KO Mäusen), Mäusen, deren nNOS-Aktivität über einen selektiven Inhibitor (7-Nitroindazol) supprimiert wurde, und WT Mäusen unter Behandlung mit Medikamenten, die den Serotoninspiegel beeinflussen, verglichen. Das Verhalten der Mäuse wurde in verschiedenen Tests, die ängstliches Verhalten bei Mäusen prüfen, beobachtet. Weiterhin wurde eine Immunfluoreszenzuntersuchung durchgeführt. Von den WT Mäusen und KO Mäusen wurde jeweils ein Teil mit Medikamenten behandelt, die den Serotoninspiegel erhöhen, und der anderen Teil mit Medikamenten, die den Serotoninspiegel senken.

Die mit serotoninspiegelerhöhenden Medikamenten behandelten Mäuse zeigten in der Immunfluoreszenzuntersuchungen der hippocampalen Neuronen eine Herabregulierung der nNOS-Expression und zusätzlich eine Zunahme der Aktivität des *cAMP responsive element binding Proteins* (CREB). Bei den Mäusen, deren Serotoninspiegel medikamentös gesenkt wurde, zeigte sich genau Gegenteiliges. Die nNOS-Aktivität im Hippocampus wurde verstärkt und die CREB-Aktivität nahm ab. Außerdem zeigten die WT Mäuse in den Tests unter serotoninspiegelerhöhender Behandlung weniger ängstliches Verhalten, während Mäuse unter serotoninspiegelsupprimierender Behandlung ängstlicher waren. Dieser Effekt blieb bei den KO Mäusen aus. Allerdings zeigten diese allgemein weniger ängstliches Verhalten als WT Mäuse. Auch die nNOS-supprimierten Mäuse waren in den Tests weniger ängstlich.

Demnach gab die Studie Anhalt darauf, dass hohe Serotoninspiegel über einen 5-HT<sub>1A</sub>R-nNOS-CREB-Signalweg ängstliches Verhalten bei Mäusen reduzieren. Dazu supprimiert Serotonin über den 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptor die Expression der nNOS im Hippocampus, was zugleich zu einer CREB-Aktivierung führt (Zhang et al. 2010).



Weitere Studien an Mäusen ergaben, dass Ängstlichkeit in Abhängigkeit des Bindeverhaltens zwischen der nNOS und dem Liganden *carboxyl-terminal PDZ ligand of neuronal nitric oxide synthase protein* (CAPON auch NOS1AP) an der Carboxy-terminalen PDZ-Stelle von NOS1 moduliert wird (Zhu et al. 2014) und die nNOS eine Rolle bei der Entstehung chronischer, stressinduzierter Depressionen bei Mäusen spielt (Zhou et al. 2007).

Die NOS1 scheint im menschlichen Gehirn zudem aggressives Verhalten zu modulieren (Edwards und Rickard 2007, Gałecki et al. 2010). Nelson et al. konnten in einem Tierexperiment an Mäusen erste Hinweise darauf finden. In diesem Versuch präsentierten sich männliche KO Mäuse deutlich aggressiver als WT Mäuse (Nelson et al. 1995). In einer Assoziationsstudie, in der primär der Einfluss des NOS1-Gens auf suizidales Verhalten analysiert wurde, konnten Rujescu et al. weitere Anhaltspunkte für einen Einfluss der NOS1 auf aggressives Verhalten finden. Des Weiteren konnten in dieser Studie bestimmte Marker des NOS1-Gens mit gesteigerter Suizidalität assoziiert werden (Rujescu et al. 2008).

Weitere Assoziationsstudien, die sich mit dem genetischen Einfluss auf Persönlichkeit beschäftigen, stammen von Luciano et al. Zum einen wurde der genetische Einfluss auf Angst, Depression und die verschiedenen Persönlichkeitsdimensionen an einem älteren, schottischen Probandenkollektiv analysiert. Dabei konnte die NOS1 mit verschiedenen Persönlichkeitsdimensionen, vor allem Extraversion, assoziiert werden (Luciano et al. 2010). Zum anderen wurde in einer bereits erwähnten GWAS, in der Neurotizismus mit den fünf Genen LCE3C, POLR3A, LMAN1L, ULK3 und SCAMP2 assoziiert werden konnte, auch das NOS1-Gen untersucht und mit allgemeiner psychischer Anspannung assoziiert (Luciano et al. 2012).

In der Literatur konnte das NOS1-Gen bereits mit den Persönlichkeitsfacetten Impulsivität, Ängstlichkeit, Depression und Aggression sowie mit allgemeiner psychischer Labilität assoziiert werden. Auch erste Hinweise auf eine Assoziation mit Neurotizismus sind bereits gegeben.

### **2.8.6 Phobischer Schwindel und NOS1**

Nach derzeitiger Studienlage wird angenommen, dass die phobische Komponente bei Schwindelerkrankungen auf einer neuroanatomischen Verbindung zwischen dem Vestibularsystem und komplexen neuronalen Signalwegen für Ängstlichkeit basiert. Ein Kreislauf, der vereinfacht den parabrachialen Kern mit vestibulothalamocorticalen und ceruleovestibulären Signalwegen verbindet, und der zudem monoaminerg und noradrenerg moduliert wird, bildet demnach die Grundlage für das gleichzeitige Auftreten von Angst und Schwindel (Furman et al. 2005, Lahmann et al. 2014).

Die Rolle von Monoaminen bei diversen Schwindelerkrankungen, speziell die des Serotonins, zeigt sich zudem durch die positiven Effekte von SSRIs auf Schwindelsymptome (Staab 2000). So konnten unter anderem Goto et al. in einer klinischen Studie an Patienten mit rezidivierendem Morbus Menière den positiven Effekt einer Behandlung mit SSRIs zeigen. Des Weiteren werden SSRIs erfolgreich in der Therapie von vestibulärer Migräne, CSD und phobischem Schwankschwindel eingesetzt (Goto et al. 2014, Huppert et al. 2011). Definitionsgemäß weisen phobische Schwindelpatienten ein ängstliches und depressives Verhalten auf (Brandt und Dieterich 1986, Furman et al. 2005). Die interindividuellen Ausprägungen dieser Persönlichkeitsdimensionen konnten bereits in Assoziationsstudien und Tierexperimenten mit dem NOS1-Gen assoziiert werden.

### 3 Fragestellung

Schwindel stellt mit einer Lebenszeitprävalenz von 30% eine häufige gesundheitliche Beschwerde in der Bevölkerung dar. Es ist ein heterogenes Symptom hinter welchem sich vielfältige Krankheitsbilder verbergen. Häufig finden sich psychogene Komponenten bei Schwindelpatienten. Patienten die unter phobischem Schwindel leiden, weisen häufig charakteristische Persönlichkeitsmerkmale auf. Auch psychiatrische Komorbiditäten finden sich nicht selten unter diesem Patientenkollektiv.

Die Persönlichkeit eines Menschen unterliegt einer Vielzahl von Einflussfaktoren. Dabei gilt eine gewisse Heritabilität als gesichert. Das Ausmaß dieser genetischen Determinierung ist jedoch nicht vollständig geklärt. Die Identifikation von Kandidatengen spielt in diesem Kontext eine wichtige Rolle. Daher bieten Assoziationsstudien ein geeignetes Setting, um sich diesen Fragen auf molekulargenetischer Ebene zu nähern. Das NOS1-Gen konnte im Literaturüberblick bereits mit der Persönlichkeitsdimension Neurotizismus und deren Facetten Ängstlichkeit, Depression und Impulsivität assoziiert werden. Auch einige psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen, Schizophrenie und bipolare Störungen konnten mit dem NOS1-Gen in Verbindung gebracht werden. Grundsätzlich gehen hohe Neurotizismuswerte, insbesondere hohe Werte für die Facetten Angst und Depression, mit einer erhöhten Vulnerabilität für Angststörungen und Depressionen einher. Diese finden sich per Definition auch als Symptome bei phobischen Schwindelpatienten wieder. Weiterhin scheint der Neurotransmitter Serotonin, der mit NO interagiert, pathophysiologisch an der Entwicklung phobischer Komponenten von Schwindelerkrankungen beteiligt zu sein.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand der Genotypfrequenz in zwanzig untersuchten Einzelbasenpolymorphismen des NOS1-Gens eine Assoziation zu den erreichten Skalenwerten für Neurotizismus im NEO-PI-R an einer gesunden deutschen Population zu erfassen und das NOS1-Gen als Kandidatengen für psychogenen Schwindel zu diskutieren. Es wurden dazu 1.251 gesunde Probanden aus der Region München mittels iPLEX-Verfahrens genotypisiert. Alle Probanden bearbeiteten zur Persönlichkeitsevaluation die deutsche Version des revidierten NEO-Persönlichkeitsinventars. Die Genotypfrequenz in den einzelnen SNPs wurde in Beziehung zu den erreichten Skalenwerten im NEO-PI-R ausgewertet.

## 4 Material und Methodenteil

### 4.1 Vorbedingung und Studiendesign

Alle Studienteilnehmer wurden zu Beginn umfassend über den Ablauf und den Sinn der Studie aufgeklärt. In Form einer schriftlichen Einverständniserklärung wurde dokumentiert, dass die Teilnahme auf Freiwilligkeit basierte. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten und die Ergebnisse der DNA-Analysen wurden anonymisiert.

#### 4.1.1 Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung gesunder Studienteilnehmer erfolgte durch eine Zufallsauswahl aus der Gesamtbevölkerung Münchens. Dazu wurden Briefe mit einer Einladung zur Studienteilnahme randomisiert an Einwohner der Stadt München verschickt. Nach positiver Rückmeldung wurde ein mehrstufiges Verfahren eingeleitet, um die Personen auf ihre Eignung zur Studienteilnahme zu prüfen. Ziel war es, eine Zufallsstichprobe aus gesunden, nicht miteinander verwandten Personen deutscher Abstammung zu rekrutieren.

Das Probandenkollektiv umfasste 1.251 Personen. Darunter 682 Frauen (54,5%) und 569 Männer (45,5%). Im Durchschnitt lag das Alter der Studienteilnehmer bei 46,5 Jahren, wobei die jüngsten Teilnehmer 19 und die ältesten Probanden 79 Jahre alt waren (Tabelle 4.1).

**Tabelle 4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der Stichprobe**

Geschlecht	Anzahl (n)	Anteil (%)	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)
Weiblich	682	54,5	46,5 (15,7)
Männlich	569	45,5	
$\Sigma$	1251	100,0	

SD=Standardabweichung, n=Anzahl

Der Großteil der Probanden hatte eine hohe oder mittlere Schulbildung: 45,2% hatten Abitur, 32,2% besuchten die Realschule und lediglich 22,6% hatten einen Hauptschulabschluss (Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2 Schulbildung der Studienteilnehmer

Schulbildung	Anzahl (n)	Anteil (%)
Gering	283	22,6
Mittel	402	32,2
Hoch	566	45,2
$\Sigma$	1251	100,0

n=Anzahl

#### 4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzungen zur Studienteilnahme waren zum einen Volljährigkeit und deutsche Herkunft, wobei bereits die Eltern und Großeltern aus Deutschland stammen mussten. Zum anderen mussten die Studienteilnehmer sowie auch deren Blutsverwandte psychiatrisch und neurologisch gesund sein. Alle psychiatrischen Erkrankungen (Depressionen, Manien, Schizophrenie, Essstörungen, Angststörungen etc.), Medikamenten-, Drogen- und Alkoholabusus sowie Suizidversuche beim Probanden oder in der Familie führten zum Studienausschluss. Die Probanden durften zudem keine schweren neurologischen Erkrankungen (z.B. Amyotrophe Lateralsklerose, Multiple Sklerose, Parkinson, Apoplex, Demenz) oder Schädel-Hirn-Traumata in ihrer Anamnese aufweisen. Auch Schwindelerkrankungen führten zum Studienausschluss (Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3 Ein- und Ausschlusskriterien bei Probanden und deren Verwandten

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	
	Proband	Verwandte 1. Grades
<b>Volljährigkeit</b>	Psychiatrische Erkrankungen	Psychiatrische Erkrankungen
<b>Deutsche Abstammung</b>	Psychiatrische Behandlung	Psychiatrische Behandlung
	Suizidversuche	Suizid(-versuche)
	Medikamenten-, Drogen- und Alkoholabusus	Medikamenten-, Drogen- und Alkoholabusus
	Schädel- Hirn-Traumata, schwere Gehirnerschütterung	
	Schwere neurologische Erkrankungen	
	IQ<80	
	Schwindel	

#### 4.1.3 Telefonscreening

Personen, die per Rückantwort Interesse an der Studie äußerten, wurden telefonisch kontaktiert. In diesem Rahmen wurde ihnen zunächst der Studienablauf beschrieben. Anschließend wurden sie erstmals auf das Vorliegen psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen gescreent. Dazu wurden standardisierte Fragen bezüglich des Vorliegens von Depressionen, Manien, Ess- und Angststörungen, Suizidversuchen,

Medikamenteneinnahme/-abusus, Alkohol- und Drogensucht, psychiatrischer Behandlung in der Vorgeschichte und neurologischen Problemen gestellt. Zudem wurde auch nach psychiatrischen Problemen, Suizid(-versuchen), Medikamenten-, Drogen- und Alkoholabusus in der Blutsverwandtschaft gefragt.

#### **4.1.4 Anamnese**

Konnten im Telefonscreening keine psychiatrischen oder neurologischen Auffälligkeiten entdeckt werden, wurde den Interessenten ein ausführlicherer Anamnesebogen zugeschickt.

In dem Fragebogen wurden zum einen erneut psychiatrische Krankheiten, Suchterkrankungen, Suizidversuche und neurologische Probleme, darunter auch Schwindelerkrankungen, sowie Fragen zum Gedächtnis und Demenz beim Probanden selbst und in der Familie evaluiert. Zum anderen wurden somatische Beschwerden und die medizinische Vorgeschichte, inklusive Kinderkrankheiten und Geburtskomplikationen, anamnestiziert. Außerdem wurden personelle Angaben zu Alter, Größe, Gewicht, Händigkeit, Herkunft, Familienstand und Schulabschluss erfasst. Im Anschluss wurden die Probanden zur Blutentnahme sowie zur Durchführung der neurologischen Untersuchung und einiger neuropsychologischer Tests in die Klinik eingeladen. Der ausgefüllte Anamnesebogen wurde hier im persönlichen Gespräch vervollständigt.

Ein zweiter Anamnesebogen wurde den Studienteilnehmern nach dem Termin in der Klinik zusammen mit dem NEO-Persönlichkeitsinventar mit nach Hause gegeben und von den Probanden per Post zurückgesendet. Hier wurden persönliche Angaben zur Schulbildung, dem beruflichen Werdegang, zu Finanzen, zur Partnerschaft/Familie, der Lebensgeschichte (vor allem einschneidende Erlebnisse in der Kindheit und Jugend) und der aktuellen sozialen Situation erfragt. Blieben hier Items offen oder entstanden Unklarheiten, wurden die Probanden erneut telefonisch kontaktiert.

#### **Neurologische Untersuchung**

In der Klinik wurden die Probanden orientierend neurologisch untersucht. Neben der Untersuchung der zwölf Hirnnerven mittels der dafür gängigen Untersuchungstechniken und der Erhebung des Reflexstatus wurde die Koordination der Studienteilneh-

mer mit dem Finger-Nase-Test und dem Finger-Finger-Test überprüft. Die Testung des Gleichgewichtssinns erfolgte mit dem Romberg-Stehversuch und dem Seiltänzergang. Außerdem wurde auf Parkinsonzeichen wie Rigor, Tremor und Akinesie sowie auf motorische und sensible Ausfälle geachtet.

Gab die Untersuchung Anhalt auf neurologische Probleme, führte dies zum Studienausschluss.

### **SKID I/SKID II**

Zur Erhebung einer gezielten, detaillierten psychiatrischen Anamnese wurden die strukturierten klinischen Interviews für DSM-IV (SKID I und SKID II) geführt. Diese beziehen sich auf das Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders in der vierten Revision (DSM-IV) und dienen sowohl der Erfassung und Diagnostik psychiatrischer Syndrome und Störungen der Achse I als auch der Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen der Achse II.

Mit dem SKID I werden die Achse-I-Störungen des DSM IV, welches affektive Syndrome, psychotische Störungen, Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, somatoforme Störungen sowie Angst- und Essstörungen beinhaltet, erfragt. Es besteht aus einem freien und einem strukturierten Frageteil, wobei die Durchführung insgesamt ca. 60 Minuten in Anspruch nimmt. Dabei werden frühere und derzeitige Beschwerden exploriert und systematisch spezifische Symptome erfragt.

Das SKID II dient der Erfassung von Persönlichkeitsstörungen gemäß DSM IV-Achse II. Diese werden unterteilt in selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzisstische, Borderline- und antisoziale Persönlichkeitsstörung. Dem SKID II sollte immer das SKID I vorangehen, da vor der Diagnose einer Persönlichkeitsstörung zunächst eine Achse-I-Störung ausgeschlossen werden sollte (Wittchen et al. 1997).

Personen mit Erkrankungen aus dem Bereich der Achse-I oder einer diagnostizierten Persönlichkeitsstörung wurden aus der Studie ausgeschlossen.

#### **4.1.5 Neuropsychologische Testverfahren**

##### **Mini-Mental-State-Test (MMST)**

Probanden, die zum Zeitpunkt der Studie mindestens 60 Jahre alt waren, wurden mit dem Mini-Mental-State-Test (MMST) auf das Vorliegen kognitiver Defizite gescreent. Der von Folstein (1975) entwickelte Test prüft in Form von neun Aufgaben folgende mnestiche Fähigkeiten einer Person: Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit/ Rechnen, Kurzzeitgedächtnis, Sprachverständnis, Lesen, Schreiben und Zeichnen (Folstein et al. 1975). Dabei werden die Aufgaben des Tests in ein klinisches Interview eingebaut.

Der MMST hat sich im klinischen Alltag zur Erst- und Verlaufsbeurteilung dementer Patienten bewährt. Die Testskala umfasst 0–30 Punkte, wobei Werte zwischen 24–26 Punkten bereits auffällig erscheinen und Ergebnisse  $\leq 23$  Punkte als Hinweis auf eine vorliegende Demenz zu interpretieren sind. Bei Probanden über 60 Jahren führten Werte  $\leq 26$  Punkte demnach zum Studienausschluss.

##### **Family History Assessment Module (FHAM)**

Da auch psychiatrische Erkrankungen bei Familienmitgliedern der Probanden zum Studienausschluss führten, wurden mit Hilfe des Family History Assessment Modules (FHAM) Familienmitglieder der Studienteilnehmer hinsichtlich ihrer psychischen Gesundheit beurteilt.

Dazu wurde anhand eines Fragebogens mit 11 Fragen Alkohol- und Drogenmissbrauch bzw. -abhängigkeit, depressive oder manische Episoden, Schizophrenie und Hinweise auf das Vorliegen einer antisozialen Persönlichkeitsstörung bei Familienmitgliedern ersten, zweiten und dritten Grades erfasst (Rice et al. 1995).

##### **Leipziger Ereignis- und Bewältigungsinventar (LEBI)**

Das Leipziger Ereignis- und Bewältigungsinventar (LEBI) besteht aus einem zweiteiligen Fragenkatalog. Dieser dient zum einen der Erfassung kritischer Lebensereignisse, die die normale Lebensroutine eines Menschen unterbrechen und zum anderen der individuellen Anpassungsfähigkeit einer Person auf diese.



Im ersten Teil werden fünf Bereiche (allgemeine soziale Situation, berufliche Situation, Partnersituation, Familiensituation und traumatische Erlebnisse) in 50 Fragen evaluiert. Dabei werden negative und positive Lebensereignisse retrospektiv betrachtet und nach verschiedenen Aspekten wie Wertung, Vorhersagbarkeit, Kontrollierbarkeit und sozialer Unterstützung beurteilt.

Der zweite Teil enthält 16 Lebensziele und -werte, die der Proband für sich nach Wichtigkeit ordnen soll. Anschließend soll der Proband den in Teil 1 genannten einschneidenden Ereignissen jenes Lebensziel zuordnen, welches am meisten dadurch beeinflusst wurde. In zwei abschließenden Fragen soll die eigene Widerstandsfähigkeit bzw. Vulnerabilität eingeschätzt werden (Richter und Guthke 1996).

Da der LEBI lediglich einen subjektiven Anhalt auf die Persönlichkeitsstruktur und die Copingfähigkeit einer Person ermöglichte, führten Auffälligkeiten im LEBI nur unter Betrachtung weiterer Testergebnisse zum Studienausschluss. Diese Entscheidung wurde gegebenenfalls ausführlich mit der Studienleitung diskutiert.

### **Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 (HAWIE-R)**

Der HAWIE-R ist ein Intelligenztest, bestehend aus 11 Untertests, der sich in einen Verbalteil (Allgemeinwissen, Zahlennachsprechen, Wortschatz-Test, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeiten finden) und einen Handlungsteil (Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Figurenlegen, Zahlen-Symbol-Test) gliedert. Dieser Test kann bei erwachsenen Personen ab dem 16. Lebensjahr angewandt werden. Die im Test erreichten Rohpunkte werden altersadaptiert in den Intelligenzquotienten (IQ) umgerechnet, welcher Rückschlüsse auf die kognitiven Fähigkeiten einer Person zulässt (Tewes 1994). Ein IQ unter 80 galt für diese Studie als Ausschlusskriterium.

## **4.2 NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R)**

Da in der vorliegenden Arbeit die Assoziation zwischen der individuellen Ausprägung der Persönlichkeitsfacette Neurotizismus und genetischen Markern im NOS1-Gen unter Betrachtung der Persönlichkeitsstruktur phobischer Schwindelpatienten behandelt wurde, stellt das NEO-Personality Inventory Revised (NEO-PI-R) den zentralen Test dieser Arbeit dar. Die psychiatrisch und neurologisch gesunden Studienteilneh-

mer bearbeiteten dazu die deutschsprachige, revidierte Fassung des NEO-Persönlichkeitsinventars. Sie bekamen den auf Selbsteinschätzung basierenden Fragebogen nach dem Termin in der Klinik mit nach Hause und schickten ihn ausgefüllt zurück. Bei Unklarheiten konnte telefonisch Rück-sprache gehalten werden.

#### **4.2.1 Konzept und Entwicklung**

Das NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Persönlichkeitsstruktur, basierend auf den Big-Five-Dimensionen der Persönlichkeit. Dabei werden individuelle Merkmalsausprägungen in den Bereichen Neurotizismus (N), Extraversion (E), Offenheit für Erfahrungen (O), Verträglichkeit (A) und Gewissenhaftigkeit (C) erhoben (Costa und McCrae 1992).

1985 entwickelten die amerikanischen Psychologen Paul T. Costa und Robert R. McCrae auf den Grundlagen des Fünf-Faktoren-Modells das NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI). NEO ist dabei ein Akronym aus den Anfangsbuchstaben von Neurotizismus, Extraversion und Offenheit. Dieses Konzept wurde 1992 überarbeitet und liegt seitdem in der revidierten Fassung, dem NEO-PI-R, vor. Dabei wurden einige Items umformuliert und die Dimensionen Gewissenhaftigkeit und Verträglichkeit ergänzt (Costa und McCrae 1992). Alois Angleitner und Fritz Ostendorf übersetzten diese revidierte Version ins Deutsche (Ostendorf und Angleitner 2003).

Neben dem ausführlichen NEO-PI-R findet in der Persönlichkeitsforschung häufig auch das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) Anwendung. Im NEO-FFI, einer Kurzfassung des NEO-PI-Rs, werden die fünf Hauptfaktoren der Persönlichkeit in nur 60 Items abgedeckt und nicht in untergeordnete Facetten unterteilt. Diese Kurzfassung - ebenso auf Paul T. Costa und Robert R. McCrae zurückgehend - wurde von Peter Borkenau und Fritz Ostendorf ins Deutsche übersetzt (Borkenau und Ostendorf 1993).

#### **4.2.2 Aufbau**

Das NEO-Persönlichkeitsinventar setzt sich aus insgesamt 240 Items zusammen. Diese enthalten im Allgemeinen Aussagen darüber, wie sich eine Person selbst beschreiben würde oder wie sie in einzelnen Situationen handeln würde. Die fünf Hauptdimensionen sind dazu in jeweils sechs Unterskalen (Facetten) unterteilt, wo-

bei je acht Items einer Persönlichkeitsfacette zugeordnet werden können. Somit kann die Persönlichkeit über das NEO-PI-R umfassend und zugleich differenziert analysiert werden (Tabelle 4.4).

**Tabelle 4.4 Übersicht über die Dimensionen und Facetten des NEO-PI-Rs**

<b>Neurotizismus (N)</b>	<b>„emotionale Robustheit vs. emotionale Empfindsamkeit“</b>
N1: Ängstlichkeit ( <i>Anxiety</i> ) N2: Reizbarkeit ( <i>Angry Hostility</i> ) N3: Depression ( <i>Depression</i> ) N4: Soziale Befangenheit ( <i>Self-Consciousness</i> ) N5: Impulsivität ( <i>Impulsivity</i> ) N6: Verletzlichkeit ( <i>Vulnerability</i> )	
<b>Extraversion (E)</b>	„Intensität zwischenmenschlicher Interaktion, Bedürfnis nach Stimulation und Fähigkeit zum Erleben von Freude“
E1: Herzlichkeit ( <i>Warmth</i> ) E2: Geselligkeit ( <i>Gregariousness</i> ) E3: Durchsetzungsfähigkeit ( <i>Assertiveness</i> ) E4: Aktivität ( <i>Activity</i> ) E5: Erlebnishunger ( <i>Excitement-Seeking</i> ) E6: Frohsinn ( <i>Positive Emotions</i> )	
<b>Offenheit für Erfahrungen (O)</b>	Interesse an neuen Erfahrungen, Erlebnissen und Eindrücken
O1: Offenheit für Phantasie ( <i>Openness to Fantasy</i> ) O2: Offenheit für Ästhetik ( <i>Openness to Aesthetics</i> ) O3: Offenheit für Gefühle ( <i>Openness to Feelings</i> ) O4: Offenheit für Handlungen ( <i>Openness to Actions</i> ) O5: Offenheit für Ideen ( <i>Openness to Ideas</i> ) O6: Offenheit des Werte- und Normensystems ( <i>Openness to Values</i> )	
<b>Verträglichkeit (A)</b>	Einstellungen und Verhaltensweisen in sozialen Beziehungen
A1: Vertrauen ( <i>Trust</i> ) A2: Freimütigkeit ( <i>Straightforwardness</i> ) A3: Altruismus ( <i>Altruism</i> ) A4: Entgegenkommen ( <i>Compliance</i> ) A5: Bescheidenheit ( <i>Modesty</i> ) A6: Gutherzigkeit ( <i>Tender-Mindedness</i> )	
<b>Gewissenhaftigkeit (C)</b>	Planung, Organisation und Durchführung von Aufgaben
C1: Kompetenz ( <i>Competence</i> ) C2: Ordnungsliebe ( <i>Order</i> ) C3: Pflichtbewusstsein ( <i>Dutifulness</i> ) C4: Leistungsstreben ( <i>Achievement Striving</i> ) C5: Selbstdisziplin ( <i>Self-Discipline</i> ) C6: Besonnenheit ( <i>Deliberation</i> )	

### 4.2.3 Durchführung und Auswertung

Das NEO-Persönlichkeitsinventar kann bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 16 Jahren eingesetzt werden. Es findet Verwendung in vielen verschiedenen Bereichen, wie beispielsweise der klinischen Psychologie, der Psychiatrie, der Arbeits- und Organisationspsychologie, der Berufsberatung oder der pädagogischen Forschung (Sarges und Wottawa 2001).

Grundsätzlich existiert der Test in einer S-Form (*selfreports*), in der sich die Testperson selbst einschätzt, und einer R-Form (*observer ratings*), die auf einer Fremdbeurteilung durch eine dritte Person basiert. In der hier vorliegenden Arbeit wurde die S-Form verwendet. Die Durchführung dauert durchschnittlich ca. 40 Minuten und dient der Erstellung eines Persönlichkeitsprofils bei psychisch gesunden Personen.

Anhand einer Fünf-Punkte-Rating-Skala von (-2) bis (+2) konnten die Probanden demnach selbsteinschätzend angeben, wie zutreffend Aussagen über bestimmte Verhaltensmuster für sie sind. Dabei bedeutete die Codierung -2=völlig unzutreffend und +2=völlig zutreffend. Einige Items waren so formuliert, dass sie umcodiert werden mussten. Die erreichten Punkte wurden addiert und den einzelnen Facetten und Dimensionen zugeordnet. Mit Hilfe des Computerprogramms *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Testdimensionen und Subskalen berechnet. Da für die vorliegende Arbeit ausschließlich die Dimension Neurotizismus und deren Unterfacetten beachtet wurden, waren dementsprechend für die Auswertung nur die erreichten Scores für Neurotizismus relevant (siehe Tabelle 4.5)

**Tabelle 4.5 Werteskala für Neurotizismus und die Facetten N1-N6 im NEO-PI-R**

Dimensionen/Facetten	Erreichbare Werte
Neurotizismus (N)	(-96) – (+96)
Ängstlichkeit (N1)	(-16) – (+16)
Reizbarkeit (N2)	(-16) – (+16)
Depression (N3)	(-16) – (+16)
Soziale Befangenheit (N4)	(-16) – (+16)
Impulsivität (N5)	(-16) – (+16)
Verletzlichkeit (N6)	(-16) – (+16)

Die Auswertung erfolgte gemäß der Anleitung im Testmanual (Costa und McCrae 1992).

#### **4.2.4 Interpretation**

Die Normwerte des NEO-PI-Rs liegen als T-Werte, Stanine und Prozentrangnormen vor. Die Normierung berücksichtigt dabei bevölkerungsrepräsentative sowie alters-, geschlechts- und z.T. bildungsspezifische Faktoren.

Generell gilt für die Auswertung, dass der Test als nicht aussagekräftig gelten sollte, wenn mehr als 25 Fragen nicht beantwortet wurden oder eine der im Antwortformat eingebauten Kontrollfragen falsch beantwortet wurde (Goldschmidt und Berth 2006). Nach Bearbeitung und Auswertung der 240 Items kann für jeden Probanden unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Bildung ein individuelles Persönlichkeitsprofil erstellt werden, wozu die erreichten Werte der einzelnen Dimensionen und Facetten mit Normwerten in der Bevölkerung verglichen werden.

#### **4.2.5 Gütekriterien und Norm**

In über 50 Studien wurden 12.885 Personen zur Ermittlung der Gütekriterien (Objektivität, Reliabilität, Validität) und zur Normierung der Form S des deutschsprachigen NEO-Persönlichkeitsinventars befragt. Diese wurden in eine nicht-klinische (N=11.724) und eine klinischen Stichprobe (N=270), bestehend aus psychiatrischen Patienten, Patienten in Psychotherapie und Strafgefangenen, unterteilt. Die nicht-klinische Gruppe wurde nachträglich auf eine sekundäre Stichprobe von N=871 reduziert, da die primäre Stichprobe, verglichen mit den Daten des statistischen Bundesamts im Jahr 2001, nicht repräsentativ für die Bevölkerung Deutschlands war.

Für die R-Form wurden 1.627 Personen befragt, wovon letztendlich die Daten von 1.547 Probanden verwertbar waren (Goldschmidt und Berth 2006).

#### **Objektivität**

Aufgrund des Fragebogenformats gilt sowohl die Durchführungs- als auch die Auswertungs- und Interpretationsobjektivität als gewährleistet (Goldschmidt und Berth 2006).

## **Reliabilität**

Die Reliabilität misst sich an Cronbachs Faktor  $\alpha$ , einem Maß für die interne Konsistenz einer Skala. Dabei kann  $\alpha$  Werte zwischen  $(-\infty)$  und  $(+1)$  annehmen. Ein Test sollte zur Gewährleistung der Reliabilität nur bei Werten  $\alpha > 0,65$  verwendet werden.

Für die Dimensionen im NEO-PI-R gelten folgende  $\alpha$ -Werte: *S-Form*: N:0,92; E:0,89; O:0,89; A:0,87; C:0,90; *R-Form*: N:0,92; E:0,89; O:0,89; A:0,90; C:0,93 (Goldschmidt und Berth 2006).

## **Validität**

Die Validität des NEO-PI-Rs wurde vielfältig untersucht. Für alle Items stehen Statistiken (Mittelwerte=MD, Standardabweichungen=SD, Schiefe, Exzess und Trennschärfe) zur Verfügung. Außerdem wurde die Aussagekraft der einzelnen Facetten und Dimensionen in Korrelation zu einer Reihe anderer Persönlichkeitstests, wie dem Gießen-Test (GT), dem Trierer Persönlichkeitsfragebogen (TPF), dem Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI-R), dem Bochumer Inventar zur berufsbezogenen Persönlichkeitsbeschreibung (BIP), dem Leistungsmotivationsinventar (LMI), dem Myers-Briggs Typenindikator (MBTI), dem Feelings, Reactions and Beliefs Survey (FRBS), dem 16-Persönlichkeits-Faktoren-Test Revidierte Fassung (16 PF-R), dem Eysenck Personality Questionnaire–Form R (EPQ-R), der Personality Research Form (PRF), dem Allgemeiner Interessen-Strukturtest (AIST), dem Fragebogen zu Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen (FKK), dem Bonner Test (Bote) oder dem Leistungsprüfsystem (LPS), überprüft. Diese umfassende Faktorenanalyse bestätigte die Validität der Items im NEO-PI-R (Goldschmidt und Berth 2006).

Die Kongruenz zwischen den Facetten des deutschen NEO-PI-Rs und der amerikanischen Form liegt im Bereich von 0,96 bis 0,98 (Sarges und Wottawa 2001).

### **4.3 Kooperation mit dem Deutschen Schwindelzentrum**

Die Daten für die Assoziationsstudie mit Schwindelpatienten werden in Kooperation mit dem Deutschen Schwindelzentrum erhoben. Diese Studie ist aktuell noch nicht vollständig abgeschlossen, da eine möglichst große Stichprobe rekrutiert werden soll.

Um den benötigten Umfang der Studienpopulation einer Assoziationsstudie gewährleisten zu können, werden die Aufgaben innerhalb der Sektion für molekulare und klinische Neurobiologie aufgeteilt. Das Aufgabengebiet während der Mitarbeit in der Arbeitsgruppe, welche sechs Monate in Vollzeit betrug, umfasste zu einem großen Teil die Erhebung von klinischen Daten. Die Aufgaben bestanden in erster Linie darin, die Probanden für die Studie zu rekrutieren, sie über die genetische Untersuchung aufzuklären und anschließend eine ausführliche Anamnese mittels eines standardisierten Fragebogens zu erheben. Neben der Anamnese gehörte die Digitalisierung der erhobenen klinischen Befunde und die für die Gewinnung der molekulargenetischen Untersuchung erforderliche Blutabnahme sowie die Aufbereitung der Proben zu den Tätigkeiten.

Die eigenen so gewonnenen Daten flossen zusammen mit Daten anderer Mitarbeiter der Arbeitsgruppe in einen Pool, welcher es ermöglichte, die notwendige Anzahl an Studienteilnehmern zu erreichen, um aussagekräftige Ergebnisse für die genetische Untersuchung zu erlangen.

### **4.4 Laborverfahren**

Für die genetische Untersuchung wurde hochreine genomische DNA benötigt. Dazu wurde von jedem Probanden venöses Blut abgenommen. Um die Gerinnung zu verhindern, wurden EDTA-Monovetten verwendet. Anschließend wurde das Vollblut zentrifugiert und das Plasma abgetrennt. Bis zur Weiterverarbeitung wurde das Plasma bei  $-80^{\circ}\text{C}$  und der Blutkuchen bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert.

Damit für die Genotypisierung hochreine genomische DNA zur Verfügung stand, erfolgte zunächst die DNA-Extraktion und eine Konzentrationseinstellung. Die Genotypisierung wurde anschließend mittels des iPLEX-Verfahrens durchgeführt. Diese Technik erlaubt es, zeitgleich mehrere SNPs zu untersuchen.

Die Laborverfahren wurden standardisiert nach etablierten Protokollen durchgeführt.

#### 4.4.1 DNA-Extraktion

Die DNA-Extraktion erfolgte mit dem QIAamp DNA blood Maxi Kit (Qiagen, Hilden) gemäß der enthaltenen Anleitung (Qiagen 2005). Diese basiert auf einer Bindung der DNA an eine Silikagelmembran in Gegenwart von chaotropen Salzen und anschließender Elution der DNA in ein wässriges Medium. Die verwendeten Reagenzien sind in Tabelle 4.6 aufgeführt.

**Tabelle 4.6 Reagenzien des QIAamp DNA blood Maxi Kit (Quiagen, Hilden)**

n	Menge	Verwendung
10x PBS-Puffer:	80g NaCl, 2g KCl, 14,4g Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 2,4g, KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , Ad 1l Aqua dest., NaOH	Herstellung des 1x PBS-Puffers
1x PBS-Puffer:	100ml 10x PBS-Puffer 900ml Aqua dest.	Resuspendierung des Blutkuchens
Qiagen Protease	500µl	Abbau von Zellproteinen
Puffer AL (GHCl-haltig)	12ml	Zelllyse
Puffer AW1 (GHCl-haltig)	5ml	Entfernung von Zellrückständen
Puffer AW2 (Ethanol-haltig)	5ml	Entfernung von Zellrückständen
QIAamp Maxi Säule	50ml	Bindung der DNA
Puffer AE (Tris-Puffer, pH>9.0)	1ml	Elution der DNA

Für die DNA-Extraktion wurde der Blutkuchen zunächst bei Raumtemperatur aufgetaut und mit 1xPBS-Puffer (100ml 10xPBS-Puffer, 900ml Aqua dest., eigene Herstellung) resuspendiert und auf ca. 10ml Volumen gebracht.

#### Zelllyse

Der resuspendierte Blutkuchen wurde dann zur Lyse mit 500µl Protease K (Qiagen Protease) versetzt. Anschließend wurden 12ml des Guanidiniumhydrochlorid (GHCl)-haltigen Lysepuffers AL zu der Probe gegeben und auf dem Vortexer homogenisiert. GHCl ist ein chaotropes Salz mit der Eigenschaft, Proteine zu inaktivieren, zu denaturieren und ihnen die Hydrathülle zu entziehen. Dies ist notwendig, um die Nukleinsäure an die Silikagelmembran zu binden. Um für die Zelllyse optimale Bedingungen zu schaffen und den DNA-Ertrag zu maximieren, erfolgte eine Inkubation dieser Lösung im Wasserbad bei 70°C für 30 Minuten.



### **Adsorption der DNA**

Im nächsten Schritt wurde die Lösung nach Zugabe von 10ml Ethanol auf die QIAamp Maxi Säule gefällt und bei 3.000rpm für drei Minuten zentrifugiert. Nukleinsäuren werden in Anwesenheit chaotroper Salze von der Silikagelmembran adsorbiert, Proteine und Polysaccharide hingegen nicht. Somit wird eine DNA-Adsorption bei gleichzeitiger Entfernung von Polysacchariden und Proteinen gewährleistet.

### **Reinigung und Elution der DNA**

Um schließlich gereinigte DNA zu erhalten, mussten restliche Protein- und RNA-Kontaminationen mit einem 5ml-Puffer AW1 (Guanidin-HCl) ausgewaschen werden. Hierzu wurde die Lösung bei 4.000rpm zwei Minuten lang zentrifugiert.

Ein zweiter Waschschrift mit einem ethanolhaltigen, salzarmen Puffer AW2 war anschließend zur Entfernung der GHCl-Salze nötig. Für diesen Schritt wurde die Probe 15 Minuten bei 4.000rpm zentrifugiert.

Für die Elution der DNA von der Membran wurde die Silikagelmembran schließlich zweimal mit insgesamt 1,5ml Tris-haltigem AE-Puffer für jeweils fünf Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend für zwei Minuten bei 5.000rpm zentrifugiert.

Die gewonnene DNA wurde bis zur Weiterverarbeitung erneut bei -80°C gelagert.

#### **4.4.2 DNA-Konzentrationseinstellung**

Alle DNA-Proben wurden zur weiteren Prozessierung auf eine Konzentration von 50ng/µl gebracht. Die Konzentrationsmessung der DNA wurde mit einer auf Fluoreszenzfarbstoff Pico-Green (Invitrogen, Karlsruhe) basierenden Methode durchgeführt. Dazu bindet der Farbstoff Quant-iT PicoGreen dsDNA reagent selektiv an doppelsträngige DNA, wodurch ein Komplex entsteht, welcher Licht der Wellenlänge 480nm absorbiert und bei Anregung wiederum Licht der Wellenlänge 520nm emittiert. Die emittierten Lichtquanten sind dann in ihrer Anzahl direkt proportional zur doppelsträngigen DNA. Die benötigten Reagenzien zur Konzentrationseinstellung sind in Tabelle 4.7 dargestellt.

Tabelle 4.7 Verbrauchsmaterialien und Reagenzien zur DNA Konzentrationseinstellung

Material/Reagenz	Hersteller
Quant iT PicoGreen dsDNA reagent	Invitrogen, Karlsruhe
Human genomic DNA 100ng/µl	Clontech, Mountain View, USA
Thermo fast 96 well Plate	ABgene, Hamburg
96 well-Platte	Greiner Bio-one, Frickenhausen
Conductive Roborack Tips	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Win PREP Software	
Wallac 1420 Workstation	
Victor 3 Multilabel counter 1420	
Janus Automated Workstation	
Optiplex GX620 Pentium 4 HT	Dell, Frankfurt

Für die Quantifizierung der extrahierten DNA wurde zunächst eine Standardkurve aus humaner genomischer DNA (Clontech, Mountain View, USA) angelegt.

Für diesen Schritt wurde eine 1:2 Verdünnungsreihe aus dem bekannten DNA-Standard (100ng/µl) und autoklaviertem, destilliertem H<sub>2</sub>O hergestellt. Es wurden dazu in die Vertiefung A1 einer Thermo fast 96 Well Platte (ABgene, Hamburg) 200µl DNA-Lösung und in die Vertiefungen B1–H1 jeweils 100µl autoklaviertes, destilliertes H<sub>2</sub>O vorgelegt. Mit einer Pipette (Eppendorf, Hamburg) wurden 100µl aus der Vertiefung A1 in B1 übertragen und durch aufziehen der Pipette gemischt. Dieser Schritt wurde bis zur Vertiefung G1 wiederholt, sodass eine Verdünnungsreihe mit den Messpunkten 100ng/µl, 50ng/µl, 25ng/µl, 12,5ng/µl, 6,25ng/µl, 3,125ng/µl, 1,5625ng/µl, 0ng/µl entstand. H1 enthielt nur destilliertes Wasser (siehe Tabelle 4.8).

Tabelle 4.8 Position und Konzentration der DNA-Verdünnungsreihe

Position	Konzentration an genomischer DNA
A1	100ng/µl
B1	50ng/µl
C1	25ng/µl
D1	12,5ng/µl
E1	6,25ng/µl
F1	3,125ng/µl
G1	1,5625ng/µl
H1	0ng/µl

Die Proben DNA wurde im Verhältnis 1:10 (5µl+45µl H<sub>2</sub>O) mit destilliertem H<sub>2</sub>O verdünnt, um den Messbereich des Fluoreszenzgeräts optimal zu treffen. In die Messplatte (96 Well Platte mit flachem Boden, Greiner, Frickenhausen) wurde pro Vertiefung in Duplikaten je 5µl des unverdünnten Standards hinzugegeben. Alle weiteren Vertiefungen wurden mit je 5µl der vorverdünnten Proben-DNA-Lösungen gefüllt. Auch die Proben-DNA-Lösungen wurden replikativ dosiert, um Messfehler auszuschließen.

Alle genannten Schritte wurden mit einem Pipettierroboter (Janus Automated Workstation, Perkin Elmer) durchgeführt.

Für die Messung wurde pro Vertiefung 145µl PicoGreen-Lösung in einer Endverdünung von 1:200 zu den DNA-Reihen gegeben. Nachdem die Platte 30s in Doppelkreisen geschüttelt und homogen durchmischt wurde, wurde die Messung mit dem Fluoreszenzmessgerät (Victor 3 1420 Multilabel Counter, Perkin Elmer, Massachusetts) durchgeführt. Der DNA-Farbstoff-Komplex wurde bei einer Wellenlänge von 480nm angeregt und Lichtemissionen bei einer Wellenlänge von 520nm und einer Messzeit von 0,1s pro Vertiefung gemessen.

Die Messwerte wurden anschließend an einen Rechner geschickt (Optiplex GX620 Pentium 4 HT, Dell, Frankfurt), welcher die Mittelwerte aus den Doppelbestimmungen bildete und automatisch anhand der Standardkurve das Verhältnis von H<sub>2</sub>O zur DNA ermittelte, welches für eine Arbeitslösung von 500µl bei einer DNA-Konzentrationseinstellung von 50ng/µl benötigt wird. Auch diese Konzentrationseinstellung wurde im Anschluss automatisch von dem Roboter (Janus Automated Workstation, Perkin Elmer) durchgeführt.

Die Proben wurden in dieser Konzentrationseinstellung bis zur Weiterverarbeitung bei -80°C gelagert.

#### **4.4.3 Genotypisierung**

Die Genotypisierung der ausgewählten SNPs erfolgte durch das iPLEX-Verfahren. Diese Methode erlaubt es zeitgleich mehrere SNPs zu untersuchen. Im Wesentlichen erfolgt die Genotypisierung in drei Schritten. Initial werden die den SNP flankierenden Sequenzen mittels einer konventionellen PCR amplifiziert. Dann werden die Extensionsprimer verlängert, wobei für jedes Allel des SNPs ein massenspezifisches Produkt entsteht, welches anschließend mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight Mass Spectrometry) analysiert wird (Abbildung 4.1.).

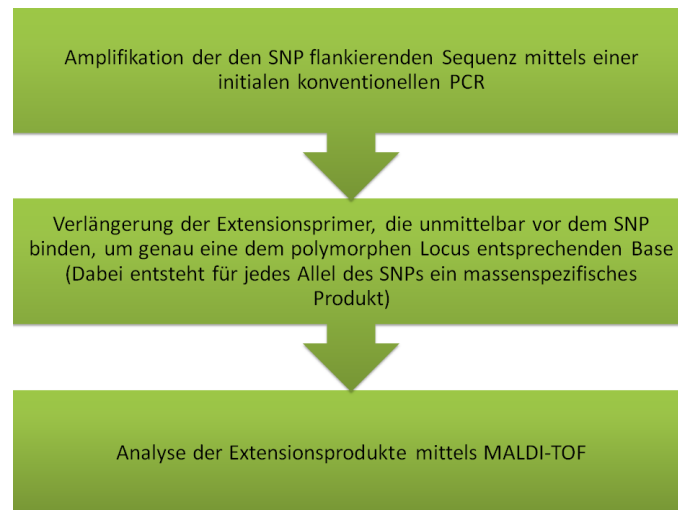


Abbildung 4.1 Beschreibung der 3 wesentlichen Schritte der Genotypisierung

### **Initiale Polymerase Kettenreaktion des iPLEX-Verfahrens**

In der initialen PCR wurden zunächst die den SNP flankierenden Sequenzen amplifiziert, um eine für die iPLEX-Reaktion ausreichende Konzentration der Zielsequenzen zu erreichen. Die für diese PCR benötigten zwei PCR-Primer (Tabelle 4.9) sowie der für die iPLEX-Reaktion benötigte Extensionsprimer wurden vom Programm Assay-Design 3.1 (Sequenom, San Diego) entworfen.

Die initiale PCR wurde in einem 384er-Format in Mikrotiterplatten (ABgene, Hamburg) durchgeführt. Für die PCR wurde ein Mastermix erstellt (Tabelle 4.10). Der Mastermix (je 3µl) und je 12,5ng DNA wurden mit Hilfe eines Pipettierroboters (Microlab, Hamilton) auf die Vertiefungen der Mikrotiterplatten verteilt. Anschließend wurde die PCR in einem Thermocycler (Applied Biosystems, Foster City) durchgeführt.

Tabelle 4.9 Verwendete Primer für die initiale PCR

SNP-ID	Primer 2	Primer 1	Amplifikat-Länge
rs2682826	xCAGTGGCTCTTACAAAACCTC	xGGCCATGTTCCAGTGGTTC	106
rs2271986	xTTCACCTCCTTCCTCAGTGG	xAGATGTATGCGTGACACAC	120
rs816357	xTTCCATCAGCCAACCTTGAC	xCAGGAGGTTGACAGCTAAG	101
rs2293054	xCCACTGCACGAACTTACTC	xGAACACGCATGTCTGGAAG	113
rs2293055	xTGAGGGCATCTGGTTCCTT	xACCACTGGGCAGAATTCTTC	117
rs6490121	xCTAATGCCTCAGCCTCAAG	xACCCAGAGACTACTCTTTGC	106
rs2293050	xTAGATTACCTCCGTGCCAG	xACACCATAGTTCTGGTGGAG	112
rs9658356	xTCCAAAGCCCACATGGAAG	xTGTCTTGAGCTGGTAAGTG	96
rs532967	xCATCTAATATTGCTGCTGGC	xTGAAACCAGGCATTAGGAG	104
rs3782206	xAGCACCTAACAACATTCTTC	xAGTAAGGAAGGCTGGGTAC	119
rs478597	xGCCAGAATCCGACTTCTTAC	xTCCTGAGCCTGTTAGAGTTC	89
rs2077171	xTGTGCCCAGCACACAGGCT	xTTTGAAGGTGGGTCGATTGG	114
rs1483757	xTCCGACAACCTGAGCTGATTC	xAAAGGGACACTAGGCAAGAG	99
rs816296	xCAGACCCCATTTCTTTGAGC	xAACTCCTAACTTTCTCCCTG	96
rs1681506	xTGACAGCCCTGGGTTAGATT	xGGTCATAGTAGAATGTCCCC	108
rs693534	xTCTTCAATCAGGCTCTGGTC	xTAAGTGTATTAACCAAACGC	100
rs3782221	xCTTAACCACATTCCAAGCCC	xGGGTGTCTTATGACAAGACT	100
rs1879417	xCTCTACTCGGCCTTCAAGTC	xTGTCTGAAGAGGGACATGC	102
rs4767535	xTTGCAAGTGCGTTTTGCTGG	xACCTTTCCAAGGTCTCACAC	98
rs492623	xGCAGTGGCACCCCTAATTTTC	xAAAAATTGAGCCTCAGGGAC	111

Massentag x=ACGTTGGATG

Tabelle 4.10 Reagenzien für die PCR

Reagenz	Volumen pro Reaktion	Hersteller
PCR-Puffer	0,625µl	Qiagen
MgCl <sub>2</sub> 25mM	0,325µl	Qiagen
dNTP Mix, 25mM	0,1µl	ABgene
Primer Mix, jeweils 500nM	1,0µl	Qiagen
Hotstar Taq Polymerase, 5U/µl	0,1µl	Qiagen
Wasser	1,85µl	ELGA

### Protokoll der initialen PCR

Für die konventionelle PCR wurden die Proben zunächst für 5 Minuten auf 95°C erwärmt. Nach dieser initialen Denaturierung erfolgte die Denaturierung (20 sec bei 95°C). Anschließend wurden forward- und reverse-Primer an die Einzelstränge angelagert. Dieser Schritt erfolgte unter Abkühlung der Proben auf 56°C. Die darauf folgende Elongation, in der Nukleotide durch die Taq-Polymerase an die Primer angelagert wurden, erfolgte bei 72°C. Diese 3 Schritte, Denaturierung, Annealing und Elongation wurden in 45 Zyklen wiederholt. Abschließend erfolgte die Extension (3 Minuten bei 72°C) sowie eine Abkühlung auf 12°C. Unter diesen Bedingungen wurden die gewonnenen Proben konserviert (Abbildung 4.2).

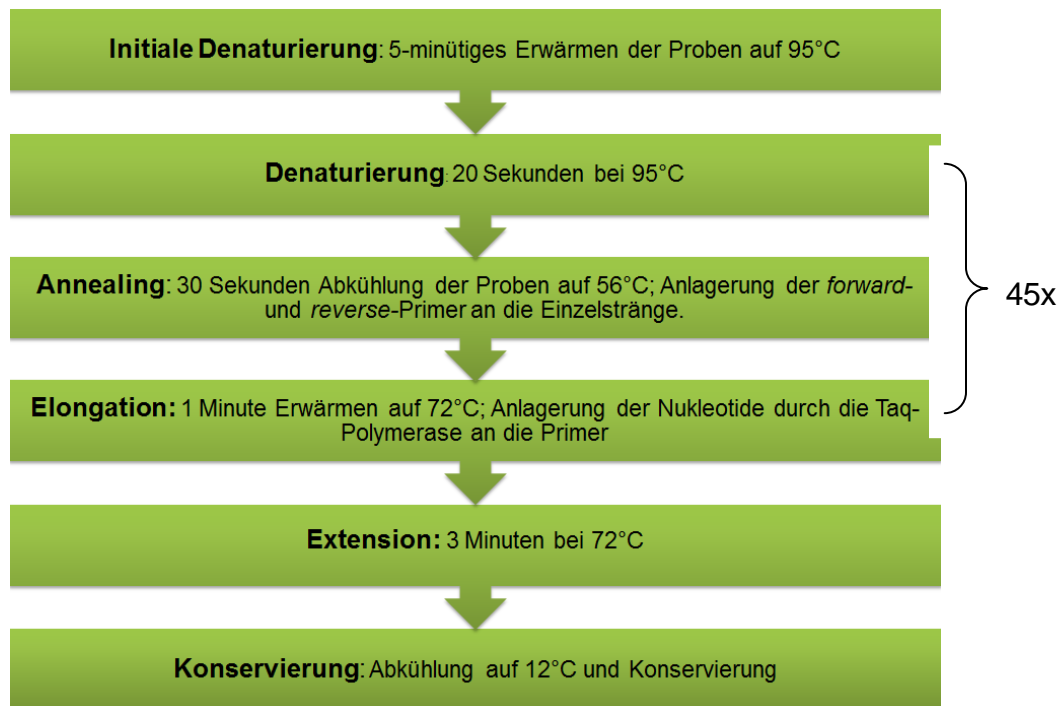


Abbildung 4.2 Bedingungen der einzelnen PCR Schritte

### Dephosphorylierung der nicht inkorporierten Nukleotide

Überschüssige dNTPs mussten anschließend aus der initialen PCR entfernt werden, um die nachfolgende iPLEX-Reaktion nicht zu stören. Diese würden sonst anstelle der Didesoxynukleotide (ddNTPs) eingebaut werden und es käme in Folge zu keiner Einzelbasenverlängerung der Extensionsprimer. Für die Dephosphorylierung zur Eliminierung der dNTPs wurde Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP, Sequenom, San Diego) benutzt. Dazu wurden je 2 µl des SAP-Mastermix (Tabelle 4.11) zu jedem der Reaktionsprodukte der PCR-Reaktion gegeben.

Der Reaktionsansatz wurde für 40 Minuten bei 37°C im Thermocycler (Applied Biosystems, Foster City) inkubiert. Anschließend wurde die SAP bei 85°C für 10 Minuten irreversibel inaktiviert.

Tabelle 4.11 Reagenzien der Shrimp Alkaline Phosphatase Reaktion

Reagenzien	Konzentration
SAP-Puffer	0,17 µl
SAP-Enzym	0,30 µl
autoklaviertem Wasser	1,53 µl

## Extensionsreaktion des iPLEX-Verfahrens

Um bei der Extensionsreaktion einen Kettenabbruch zu erzielen und Einzelbasen-extensionsprodukte, die mit dem MALDI-TOF Verfahren weiter analysiert werden können, zu generieren, wurden ausschließlich ddNTPs eingesetzt, an die wegen ihrer fehlenden 3'-Hydroxylgruppe kein weiteres Nukleotid angehängt werden konnte. Es wurden hierfür die vier Didesoxynukleotide ddATP, ddCTP, ddGTP und ddTTP verwendet.

Die Extensionsprimer (Tabelle 4.12) wurden so entworfen, dass sie direkt neben die zu untersuchenden SNPs an die amplifizierte DNA binden konnten.

**Tabelle 4.12 Verwendete Primer für die Extensions-Reaktion**

SNP-ID	Extend-Primer
rs2682826	tgaCGACAAGGGCAACTCA
rs2271986	gtCTTCCTCAGTGCGTGCATAT
rs816357	CTTGACTGAGCAACCA
rs2293054	gaaGCTAGCTTCTTGAAGCC
rs2293055	ccTGTGACTGCCTGACCCTC
rs6490121	TGCTCTCTGATCTCTGT
rs2293050	aaGCCAATGGAGCAGCGGT
rs9658356	cAGGTGAACAAAGAGATCG
rs532967	tCTGGCTAATTAAACATCAAAG
rs3782206	gTAAATATGCAACTAAATGTCCT
rs478597	acCCGACTTCTTACCCACTAA
rs2077171	gagaaGGGGTTGAAATTGACTTCC
rs1483757	CCCCTCTCAGGTCCTC
rs816296	GAGAGTCAGTGACTTGCAAGAT
rs1681506	GGAAGCAAGATTTTGGAT
rs693534	tTGGTCAATTCTATCAAAGACA
rs3782221	cGACCCACAGAACCTGAGT
rs1879417	gCGGCCTTCAAGTCTTAGCG
rs4767535	cGGGGTAGAAGGTTTCATAAG
rs492623	cCCTCCTTCACTCACAGT

**Tabelle 4.13 Reagenzien für die Extensions-Reaktion (Hersteller: Sequenom)**

Reagenzien	Volumen
iPLEX Buffer Plus	0,200 µl
iPLEX Enzym	0,041 µl
iPLEX Termination Mix	0,200 µl
Autoklaviertes Wasser	0,755 µl
Primermix (7µM bis 14µM)	0,804 µl

Je 2µl der Reagenzien für die Extensions-Reaktion (Tab.4.13) wurden zu dem Reaktionsprodukt der SAP-Reaktion gegeben.

Nachdem die Platten abzentrifugiert wurden, wurde die zweite PCR nach iPLEX-Protokoll im Thermocycler (Applied Biosystems, Foster City) durchgeführt.

Initiale Denaturierung	94°C (30 s)		
Denaturierung	94°C (5 s)	} 5x	} 40x
Annealing	52°C (5 s)		
Extension	80°C (5 s)		
Endextention	72°C (3 min)		

Durch diese Reaktion wurde das Extensionsprodukt um genau eine komplementäre Base verlängert. Für jedes Allel der untersuchten SNPs ergab sich dadurch ein massenspezifisches Produkt.

### **Analyse mittels MALDI-TOF**

Das um die komplementäre Base des polymorphen Locus verlängerte Extensionsprodukt der iPLEX-Reaktion wurde im Anschluss mittels MALDI-TOF analysiert.

Bei der Genotypisierung mittels MALDI-TOF handelt es sich um eine massenspektrometrische Methode, bei der der Analyt zunächst in eine Matrix eingebaut und anschließend mit einem Laser bestrahlt wird. Dies bewirkt eine Ionisation. Die so entstandenen geladenen Teilchen werden im elektrischen Feld beschleunigt, bis sie auf einen Detektor treffen (Abbildung 4.3). Dabei wird die Flugzeit (TOF, *time of flight*), also die Zeit zwischen der Laserbestrahlung und dem Auftreffen auf dem Detektor, bestimmt.

Mit Hilfe des MassARRAY POINT Nanodispensers (Sequenom, San Diego) wurden jeweils 0,5 µl der Extensionsprodukte aus der 384 Well Platte auf spezielle Siliziumchips (SpectroCHIPS, Sequenom, San Diego) übertragen. Nachdem diese Chips in das Massenspektrometer eingeführt und ionisiert wurden, konnten die unterschiedlichen Flugzeiten der Extensionsprodukte gemessen werden. Die erzeugten Ionen wurden nach ihrem Verhältnis von Masse  $m$  (in Kilogramm [kg]) zur Ladung  $z$  (in Coulomb [C]) aufgetrennt.

Die Flugzeit wurde ab dem Laserbeschuss mit dem MassARRAY MALDI-TOF-System (Sequenom, San Diego) gemessen.



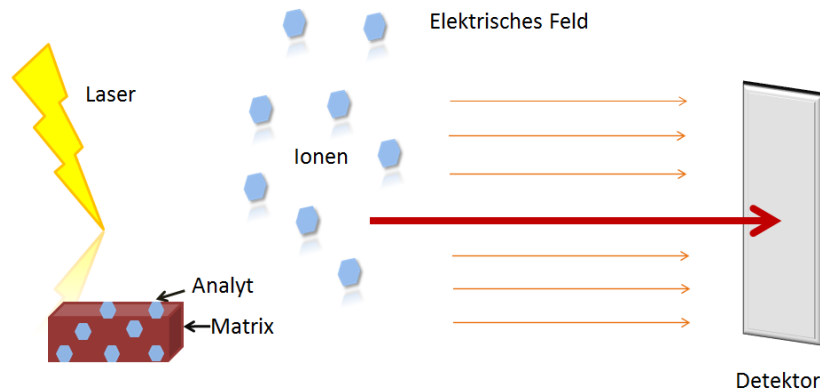


Abbildung 4.3 Prinzip des MALDI-TOF Verfahrens

Anschließend konnte mithilfe der TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Sequenom, San Diego) der Genotyp der Extensionsprodukte bestimmt werden.

#### 4.5 Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen dieser Arbeit wurden unter Anwendung der Programme PASW (Predictive Analytics SoftWare), PLINK (Purcell et al. 2007), R Development Core Team, 2011 und Haploview (Barrett et al. 2005) durchgeführt.

Für die Analyse des genetischen Einflusses auf Neurotizismus und die sechs Unterskalen Depression, Verletzlichkeit, soziale Befangenheit, Ängstlichkeit, Reizbarkeit und Impulsivität wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Dabei wurden neben den entsprechenden Genotypen die Covariablen Alter, Geschlecht und Bildungsgrad integriert. Es wurde ein additives Modell verwendet und für alle Genotypen wurde der adjustierte Mittelwert berechnet.

Alle in dieser Arbeit ermittelten Genotypverteilungen in den SNPs wurden auf das Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts (HWE) geprüft. Das HWE beschreibt die prozentuelle Genotypverteilung in Abhängigkeit von der jeweiligen Allelhäufigkeit. Bei dieser Berechnung wird von einer, in der Realität nicht vorzufindenden, idealen Population ausgegangen. In dieser würde keine Evolution stattfinden, sodass die Genotypverteilung über viele Generationen hinweg gleich bleiben würde. Da in einem realen Probandenkollektiv jedoch keine Panmixie anzunehmen ist und Evolutionsfaktoren wie Migration, Selektion und Mutation auftreten, trifft die Grundannahme des HWEs nur bedingt zu. Dennoch lässt sich das HWE auf größere Stich-

proben anwenden und bildet die Grundlage für populationsgenetische Berechnungen.

Zur Haplotyp-Analyse wurde die Haploview-Software verwendet und die Haplotyp-Blöcke wurden nach der Methode von Gabriel bestimmt (Barrett et al. 2005, Gabriel et al. 2002). Da die Wahrscheinlichkeit eines Crossing-overs in der Meiose für benachbarte Genabschnitte sehr gering ist, werden Allele aufgrund ihrer Nähe zueinander häufig gemeinsam vererbt. Die Wahrscheinlichkeit zur gemeinsamen Vererbung steigt proportional mit der physikalischen Nähe der Varianten zueinander. Dies entspricht dem Vorliegen eines Kopplungsungleichgewichts (*linkage disequilibrium*, LD). Liegen zwei Allele im LD, kann über die Kenntnis eines Allels indirekt auf das Zweite geschlossen werden. Kopplungsungleichgewichte können sich dabei auch über große Distanzen mit zahlreichen SNPs erstrecken und werden als Haplotypblöcke bezeichnet. In die Auswertung wurden nur Haplotypen mit einer Frequenz über 1% eingeschlossen.

Als statistische Berechnungsgrundlage wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt, wobei  $p < 0,1$  als statistischer Trend gewertet wurde.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Das NOS1-Gen und Neurotizismus

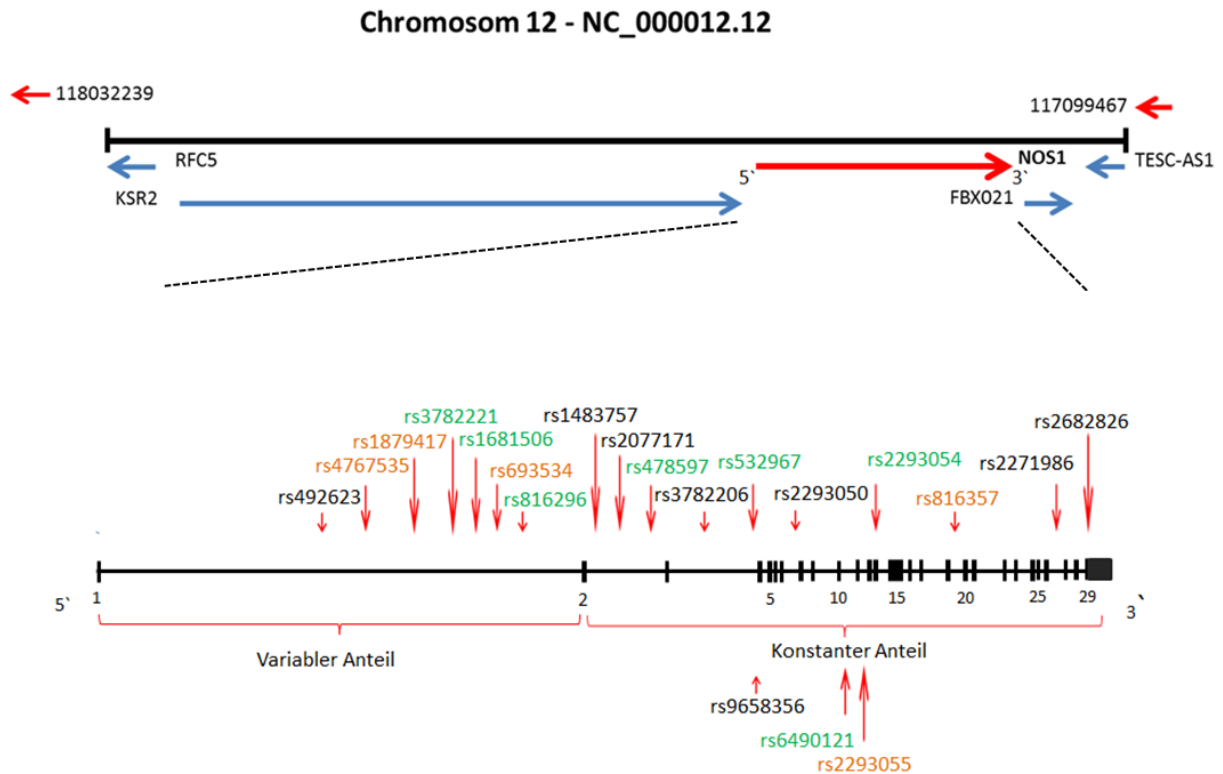
Die 20 Einzelnukleotidpolymorphismen des NOS1-Gens (Tabelle 5.1) wurden an einer Stichprobe von insgesamt 1.251 gesunden deutschen Probanden genotypisiert und hinsichtlich signifikant unterschiedlicher Genotypfrequenzen im Hinblick auf die Dimension Neurotizismus des revidierten NEO-Persönlichkeitsinventar untersucht. Weiterhin wurde die Häufigkeit der aus den 20 Markern ermittelten Haplotypen, bezogen auf die erreichten Werte im NEO-PI-R, ermittelt.

Das Probandenkollektiv setzte sich aus 682 Frauen (54,5%) und 569 Männern (45,5%) zusammen. Alle Teilnehmer waren zwischen 19 und 79 Jahren alt, wobei das durchschnittliche Alter 46,5 Jahre betrug ( $SD=15,70$ ). 45,2% der Probanden hatten Abitur, 32,2% der Probanden besuchten die Realschule und 22,6% waren auf der Hauptschule. Diese Variablen Alter, Geschlecht und Bildung wurden als Covariablen in die statistische Berechnung integriert.

### 5.2 Beschreibung der Polymorphismen

Von den 20 untersuchten Einzelbasenpolymorphismen des NOS1-Gens lagen siebzehn SNPs in Introns (Intron 26, Intron 19, Intron 12, Intron 10, Intron 7, Intron 3, Intron 3, Intron 2, Intron 2, Intron 2, weitere sieben in Introns im variablen Anteil), ein SNP in dem Exon 29 in der 3'untranslatierten Region (UTR) und zwei Einzelnukleotidpolymorphismen in weiteren Exons im konstanten Genanteil (Abbildung 5.1, Tabelle 5.1).

Bei dem SNP rs2293054 in dem Exon 13 handelte es sich um einen synonymen SNP, der demnach keinen Aminosäurewechsel bewirkt, während der Einzelbasenpolymorphismus rs9658356 in dem Exon 6 nicht synonym ist und zu einem Aminosäureaustausch von Aspartat zu Alanin führt (NCBI 2014).



**Abbildung 5.1** Lokalisation der untersuchten 20 SNPs im NOS1-Gen auf Chromosom 12 (NCBI 2014). *Oberer Teil:* Darstellung des NOS1-Gens und seine unmittelbaren Nachbarn. Die Leserichtung wird durch die Pfeile dargestellt. *Unterer Teil:* mRNA Struktur des NOS1-Gens in Leserichtung (5' nach 3'). Striche stellen die Exons, Passagen dazwischen die Introns dar.

**Tabelle 5.1** Lage der untersuchten SNPs im NOS1-Gen auf Chromosom 12

SNP	Position (GRCh37.p13)	Lage
rs2682826	117652838	Exon 29 3' UTR
rs2271986	117660873	Intron 26
rs816357	117682766	Intron 19
rs2293054	117701714	Exon 13
rs2293055	117701884	Intron 12
rs6490121	117708195	Intron 10
rs2293050	117718822	Intron 7
rs9658356	117724018	Exon 6
rs532967	117732339	Intron 3
rs3782206	117745089	Intron 3
rs478597	117751425	Intron 2
rs2077171	117756502	Intron 2
rs1483757	117761540	Intron 2
rs816296	117770744	Intron 1
rs1681506	117775578	Intron 1
rs693534	117784718	Intron 1
rs3782221	117795881	Intron 1
rs1879417	117803515	Intron 1
rs4767535	117804875	Intron 1
rs492623	117813981	Intron 1

### 5.3 Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

Alle in dieser Arbeit ermittelten Genotypverteilungen in den SNPs wurden auf das Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts (HWG) geprüft.

Die Abweichung der Genotypfrequenz vom HWE wurde mit dem exakten Test nach Fisher ermittelt. Es zeigten sich dabei keine signifikanten Abweichungen davon (Tabelle 5.2).

**Tabelle 5.2: HWE der 20 Polymorphismen des NOS1-Gens auf Chromosom 12**

SNP	Genotypen			Genotypanzahl			HWE	
	A1A1	A1A2	A2A2	A1A1	A1A2	A2A2	F	p-Wert
rs2682826	TT	TC	CC	100	477	699	0,033	0,252
rs2271986	TT	TC	CC	9	188	1010	0,002	0,854
rs816357	CC	CG	GG	5	213	1016	-0,050	0,084
rs2293054	AA	AG	GG	107	474	651	0,044	0,120
rs2293055	AA	AG	GG	15	215	1007	0,026	0,340
rs6490121	GG	GA	AA	130	494	557	0,038	0,203
rs2293050	AA	AG	GG	205	572	460	0,034	0,235
rs9658356	CC	CA	AA	0	29	1206	-0,012	1,000
rs532967	AA	AG	GG	50	382	814	0,017	0,526
rs3782206	TT	TC	CC	15	216	949	0,020	0,531
rs478597	TT	TC	CC	198	575	436	0,010	0,720
rs2077171	AA	AG	GG	103	499	628	0,008	0,780
rs1483757	GG	GA	AA	210	581	444	0,024	0,409
rs816296	AA	AC	CC	47	341	826	0,045	0,119
rs1681506	CC	CT	TT	212	605	428	-0,002	1,000
rs693534	AA	AG	GG	201	598	439	-0,003	0,953
rs3782221	AA	AG	GG	68	449	714	-0,007	0,875
rs1879417	CC	CT	TT	295	590	361	0,050	0,078
rs4767535	CC	CT	TT	237	599	390	0,007	0,816
rs492623	TT	TC	CC	86	446	675	0,030	0,291

HWE=Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, F=Inzuchtkoeffizient, A1=minores Allel, A2=majores Allel

## **5.4 Assoziation der Polymorphismen mit der Persönlichkeitsdimension Neurotizismus im NEO-PI-R**

Um zu überprüfen, ob Marker im NOS1-Gen Einfluss auf die Ausprägung der Dimension Neurotizismus und einzelne Facetten von Neurotizismus haben, wurde die Genotypverteilung der 20 SNPs innerhalb der Studienpopulation untersucht. Die Assoziationen zu den sechs Facetten Ängstlichkeit, Reizbarkeit, Depression, soziale Befangenheit, Impulsivität, Verletzlichkeit und Neurotizismus als Summenwert wurden mittels logistischer Regression bestimmt.

Für drei Polymorphismen (rs532967, rs478597, rs816296) konnte eine signifikante Assoziation zur Dimension Neurotizismus identifiziert werden. Für weitere drei SNPs (rs816357, rs2293054, rs3782221) zeigten sich Trends zur Signifikanz (siehe Tabelle 5.3-5.4).

Für den Polymorphismus rs532967 ( $p=0,049$ ) zeigte sich in der Verteilung, dass Träger des minoren Genotyps AA (adjustierter MW: -25,13) höhere Skalenwerte als Träger des Genotyps AG (adjustierter MW: -27,10) und diese höhere Skalenwerte als Träger des Genotyps GG (adjustierter MW: -28,88) erzielten.

Für die Genotypverteilung im Einzelbasenpolymorphismus rs478597 ( $p=0,027$ ) galt, dass CC-homozygote Probanden (adjustierter MW: -26,82), verglichen mit Trägern des Genotyps TC (adjustierter MW: -28,55), höhere Werte für Neurotizismus hatten. TC-heterozygote Probanden hatten wiederum höhere Werte als TT-homozygote Studienteilnehmer (adjustierter MW: -30,29). Der minore Genotyp (TT) zeigte somit die niedrigsten Werte.

Im SNP rs816296 ( $p=0,009$ ) zeigten die Träger des minoren Genotypen (AA) (adjustierter MW: -23,98) die höchsten Werte.

Auch hinsichtlich der Genotypverteilung in den Polymorphismen rs816357, rs2293054, rs3782221 und konnten Trends zu statistisch signifikanten Unterschieden bezüglich der erzielten Werte im NEO-PI-R für die Dimension Neurotizismus detektiert werden.

Tabelle 5.3 Assoziation von 6 Polymorphismen mit dem Gesamtwert Neurotizismus

SNP	Minores Allel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs816357	C	1234	2,279	0,088	1,335
rs2293054	A	1232	1,348	0,099	0,817
rs532967	A	1246	1,838	0,049	0,931
rs478597	T	1209	-1,686	0,027	0,760
rs816296	A	1214	2,497	0,009	0,952
rs3782221	A	1231	1,605	0,066	0,873

Tabelle 5.4 Adjustierte Mittelwerte von 6 Polymorphismen des NOS1-Gens für Neurotizismus

Neurotizismus				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs816357	Genotyp	CC	CG	GG
	MW(+/-SD)	-23,86 (2,49)	-26,20 (1,22)	-28,54 (0,58)
rs2293054	Genotyp	AA	AG	GG
	MW(+/-SD)	-26,22 (1,29)	-27,57 (0,64)	-28,92 (0,70)
rs532967	Genotyp	AA	AG	GG
	MW(+/-SD)	-25,13 (1,59)	-27,01 (0,78)	-28,88 (0,64)
rs478597	Genotyp	TT	TC	CC
	MW(+/-SD)	-30,29 (1,06)	-28,55 (0,55)	-26,82 (0,81)
rs816296	Genotyp	AA	AC	CC
	MW(+/-SD)	-23,98 (1,65)	-26,48 (0,81)	-28,98 (0,63)
rs3782221	Genotyp	AA	AG	GG
	MW(+/-SD)	-25,77 (1,43)	-27,38 (0,70)	-28,99 (0,67)

MW=adjustierter Mittelwert, SD=Standardfehler

## 5.5 Assoziation der Polymorphismen mit den sechs Facetten der Dimension Neurotizismus im NEO-PI-R

### 5.5.1 Assoziation zur Facette Depression

Bezüglich der Genotypfrequenz konnte in zehn der zwanzig untersuchten Polymorphismen eine Assoziation hinsichtlich der Ausprägung der Facette Depression identifiziert werden. Dabei waren sieben Ergebnisse signifikant (rs2293054, rs6490121, rs532967, rs478597, rs816296, rs1681506, rs3782221) und drei Polymorphismen (rs2293055, rs693534 rs1879417) wiesen Trends zur Signifikanz auf (siehe Tabelle 5.5-5.6).

Für die Polymorphismen rs2293054 ( $p=0,022$ ), rs532967 ( $p=0,031$ ) und rs3782221 ( $p=0,048$ ) galt, dass Träger des minoren Genotypen AA im Mittel höhere Skalenwerte für die Facette Depression erzielten als die übrige Studienpopulation.

Für den Polymorphismus rs6490121 ( $p=0,022$ ) zeigte sich, dass GG-Homozygotie (adjustierter MW=-6,66) mit höheren Depressionswerten im NEO-PI-R assoziiert war als GA-Heterozygotie (adjustierter MW=-7,31) und AA-Homozygotie (adjustierter MW=-7,56).

Die Assoziation bezüglich der Genotypverteilung im SNP rs478597 ( $p=0,013$ ) ergab, dass Studienteilnehmer mit dem minoren Genotyp TT (adjustierter MW=-7,81) im Mittel weniger hohe Depressionswerte erzielten als Probanden mit den Genotypen TC (adjustierter MW=-7,32) und CC (adjustierter MW=-6,83).

Während im Polymorphismus rs816296 ( $p=0,015$ ) Träger des minoren Genotypen AA (adjustierter MW=-6,30) im Mittel höhere Depressions-Scores aufwiesen als Personen, die in diesem Polymorphismus AC (adjustierter MW=-6,86) oder CC (adjustierter MW=-7,42) als Genotyp trugen.

Träger des homozygoten Genotypen CC im SNP rs1681506 ( $p=0,044$ ) zeigten, verglichen mit Probanden, die in diesem SNP die Genotypen CT (adjustierter MW=-7,27) und TT (adjustierter MW=-6,89) hatten, die niedrigsten Werte für die Facette Depression (adjustierter MW=-7,65).

**Tabelle 5.5 Assoziation von 10 Polymorphismen des NOS1-Gens zur Facette Depression**

SNP	Minores Allel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs2293054	A	1232	2,292	0,022	0,203
rs2293055	A	1237	-0,586	0,056	0,307
rs6490121	G	1181	0,457	0,022	0,200
rs532967	A	1246	0,502	0,031	0,232
rs478597	T	1209	-0,476	0,013	0,190
rs816296	A	1214	0,578	0,015	0,236
rs1681506	C	1245	-0,380	0,044	0,189
rs693534	A	1238	-0,351	0,063	0,189
rs3782221	A	1231	0,433	0,048	0,218
rs1879417	C	1246	-0,306	0,091	0,181



**Tabelle 5.6 Adjustierte Mittelwerte von 10 Polymorphismen des NOS1-Gens für die Facette Depression**

Depression				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs2293054	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	-6,55 (0,32)	-7,01 (0,16)	-7,48 (0,17)
rs2293055	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	-8,25 (0,57)	-7,67 (0,28)	-7,09 (0,15)
rs6490121	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (+/- SD)	-6,66 (0,30)	-7,11 (0,15)	-7,56 (0,19)
rs532967	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	-6,38 (0,40)	-6,89 (0,19)	-7,40 (0,20)
rs478597	Genotyp	TT	TC	CC
	MW (+/- SD)	-7,81 (0,27)	-7,32 (0,14)	-6,83 (0,20)
rs816296	Genotyp	AA	AC	CC
	MW (+/- SD)	-6,30 (0,41)	-6,90 (0,20)	-7,42 (0,20)
rs1681506	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	-7,65 (0,26)	-7,27 (0,14)	-6,89 (0,20)
rs693534	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	-7,66 (0,26)	-7,31 (0,14)	-6,96 (0,20)
rs3782221	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	-6,60 (0,36)	-7,01 (0,17)	-7,43 (0,17)
rs1879417	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	-7,53 (0,23)	-7,23 (0,13)	-6,92 (0,22)

MW=adjustierter Mittelwert, SD=Standardfehler

### 5.5.2 Assoziation zur Facette Verletzlichkeit

Fünf der untersuchten Marker konnten mit unterschiedlich hohen Werten für die Facette Verletzlichkeit im NEO-PI-R assoziiert werden. Dabei waren die Analysen für zwei Polymorphismen signifikant (rs532967, rs816296) und für drei weitere zeigten sich statistische Trends zur Signifikanz (rs816357, rs478597, rs1681506) (siehe Tabelle 5.7-5.8).

Im Einzelbasenpolymorphismus rs532967 ( $p=0,032$ ) erreichten Träger des Genotyps AA (adjustierter MW=-6,20) höhere Werte für die Facette Verletzlichkeit als Träger der Genotypen AG (adjustierter MW=-6,60) und GG (adjustierter MW=-6,99).

Im SNP rs816296 ( $p=0,005$ ) zeigten Probanden mit AA-Homozygotie (adjustierter MW=-5,97) ebenso höhere Werte für Verletzlichkeit als die Probanden mit AC-Heterozygotie (adjustierter MW=-6,50) und CC-Homozygotie (adjustierter MW=-7,03).

Tabelle 5.7 Assoziation von 5 Polymorphismen des NOS1-Gens zur Facette Verletzlichkeit

SNP	Minores Allel	Anzahl der Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs816357	C	1234	0,475	0,074	0,266
rs532967	A	1246	0,398	0,032	0,186
rs478597	T	1209	-0,281	0,064	0,152
rs816296	A	1214	0,531	0,005	0,190
rs1681506	C	1245	-0,249	0,099	0,151

Tabelle 5.8 Adjustierte Mittelwerte von 5 Polymorphismen des NOS1-Gens für die Facette Verletzlichkeit

Verletzlichkeit				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs816357	Genotyp	CC	CG	GG
	MW (+/- SD)	-5,96 (0,50)	-6,44 (0,24)	-6,91 (0,12)
rs532967	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	-6,20 (0,318)	-6,60 (0,16)	-6,99 (0,13)
rs478597	Genotyp	TT	TC	CC
	MW (+/- SD)	-7,18 (0,21)	-6,89 (0,11)	-6,67 (0,16)
rs816296	Genotyp	AA	AC	CC
	MW (+/- SD)	-5,97 (0,33)	-6,50 (0,16)	-7,03 (0,13)
rs1681506	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	-7,12 (0,21)	-6,88 (0,11)	-6,63 (0,16)

MW=adjustierter Mittelwert, SD=Standardfehler

### 5.5.3 Assoziation zur Facette Soziale Befangenheit

Bezüglich der Genotypfrequenz in den vier Polymorphismen rs816357, rs532967, rs816296 und rs3782221 wurden Zusammenhänge mit den erreichten Werten für die Persönlichkeitsfacette soziale Befangenheit identifiziert (siehe Tabelle 5.9-5.10).

Signifikant waren darunter die Ergebnisse für die SNPs rs816296 und rs3782221.

Träger des minoren Genotypen AA im SNP rs816296 ( $p=0,010$ ) (adjustierter MW=-0,68) erreichten höhere Werte für sozialer Befangenheit als Träger der Genotypen AC (adjustierter MW=-1,17) und CC (adjustierter MW=-1,66).

Auch im Polymorphismus rs378221 ( $p=0,003$ ) war der minore Genotyp AA (adjustierter MW=-0,70) im Mittel mit den höchsten Werten für sozialen Befangenheit assoziiert.

Tabelle 5.9 Assoziation von 4 Polymorphismen des NOS1-Gens zur Facette Soziale Befangenheit

SNP	Minores Allel	Anzahl der Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs816357	C	1234	0,501	0,061	0,267
rs532967	A	1246	0,330	0,076	0,186
rs816296	A	1214	0,489	0,010	0,190
rs3782221	A	1231	0,520	0,003	0,175

Tabelle 5.10 Adjustierte Mittelwerte von 4 Polymorphismen des NOS1-Gens für die Facette soziale Befangenheit

Soziale Befangenheit				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs816357	Genotyp	CC	CG	GG
	MW (+/- SD)	-0,53 (0,50)	-1,06 (0,24)	-1,58 (0,12)
rs532967	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	-0,94 (0,32)	-1,28 (0,16)	-1,61 (0,13)
rs816296	Genotyp	AA	AC	CC
	MW (+/- SD)	-0,68 (0,33)	-1,17 (0,16)	-1,66 (0,13)
rs3782221	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	-0,70 (0,29)	-1,22 (0,14)	-1,74 (0,13)

MW=adjustierter Mittelwert, SD=Standardfehler

#### 5.5.4 Assoziation zur Facette Ängstlichkeit

Ebenso konnten Assoziationen der Genotypfrequenz zweier Polymorphismen (rs816357, rs478597) des NOS1-Gens und der Facette Ängstlichkeit identifiziert werden.

Dabei war das Ergebnis für den SNP rs478597 signifikant, während die Werte im SNP rs816357 einem statistischen Trend entsprachen (siehe Tabelle 5.11-5.12).

TT-homozygote Studienteilnehmer (adjustierter MW=-5,358) hatten im Polymorphismus rs478597 ( $p=0,024$ ) niedrigere Skalenwerte als diejenigen mit CT-Heterozygotie (adjustierter MW=-4,90). Diese erzielten wiederum niedrigere Werte als CC-homozygote Probanden (adjustierter MW=-4,45). Demnach war der minore Genotyp TT mit den niedrigsten Skalenwerten für Ängstlichkeit assoziiert.

Tabelle 5.11 Assoziation von 2 Polymorphismen des NOS1-Gens zur Facette Ängstlichkeit

SNP	Minores Allel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs816357	C	1234	0,626	0,070	0,345
rs478597	T	1209	-0,445	0,024	0,197

Tabelle 5.12 Adjustierte Mittelwerte von 2 Polymorphismen des NOS1-Gens für die Facette Ängstlichkeit.

Ängstlichkeit				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs816357	Genotyp	CC	CG	GG
	MW (+/- SD)	-3,66 (0,64)	-4,29 (0,32)	-4,93 (0,15)
rs478597	Genotyp	TT	TC	CC
	MW (+/- SD)	-5,36 (0,28)	-4,90 (0,14)	-4,45 (0,21)

MW=adjustierter Mittelwert, SD=Standardfehler

### 5.5.5 Assoziation zur Facette Reizbarkeit

Für die Genotypfrequenz in einem Polymorphismus (rs4767535) des NOS1-Gens konnte ein Trend hinsichtlich der Ausprägung der Persönlichkeitsfacette Reizbarkeit identifiziert werden (Tabelle 5.13-5.14).

Tabelle 5.13 Assoziation von rs4767535 des NOS1-Gens zur Facette Reizbarkeit

SNP	Minores Allel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs4767535	C	1226	-0,292	0,092	0,173

Tabelle 5.14 Adjustierter Mittelwert von rs4767535 des NOS1-Gen für die Facette Reizbarkeit

Reizbarkeit				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs4767535	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	-5,94 (0,23)	-5,64 (0,12)	-5,34 (0,20)

MW=adjustierter Mittelwert, SD=Standardfehler

### 5.5.6 Assoziation zur Facette Impulsivität

Es konnten keine Assoziationen der Genotypfrequenzen in den untersuchten Einzelbasenpolymorphismen im NOS1-Gen mit der Persönlichkeitsfacette Impulsivität identifiziert werden.

### 5.5.7 Zusammenfassung der Einzel-SNP Analysen

Zusammenfassend betrachtet konnten in dieser Studie signifikante Ergebnisse hinsichtlich der erreichten Werte im NEO-PI-R abhängig von der Genotypverteilung in den untersuchten SNPs detektiert werden. Da es sich bei dem Probandenkollektiv um psychisch gesunde Personen handelte, lagen die erzielten Mittelwerte des NEO-PI-Rs, wie erwartet, im Normbereich.

Für Zwölf der untersuchten zwanzig SNPs konnten signifikante Assoziationen oder Trends zur Signifikanz zu den untersuchten Facetten identifiziert werden.

Die Genotypfrequenz in folgenden zehn SNPs rs2293054, rs2293055, rs6490121, rs532967, rs478597, rs816296, rs1681506, rs693534, rs3782221, rs1879417 konnten mit der Facette Depression assoziiert werden. Darunter zeigten die Polymorphismen rs2293055, rs6490121, rs693534 und rs1879417 alleine zu den erzielten Skalenwerten der Facette Depression eine Assoziation.

Die Genotypverteilung in den SNPs rs2293054 und rs1681506 konnte mit zwei Facetten assoziiert werden. Zusätzlich zu der Facette Depression konnten die Genotypfrequenzen im SNP rs2293054 mit Neurotizismus und im SNP rs1681506 mit Verletzlichkeit assoziiert werden

Assoziationen zu mindestens drei Facetten, darunter Depression, zeigten sich für die Genotypverteilung in den SNPs rs532967, rs816296, rs478597 und rs3782221. Für die SNPs rs532967 und rs816296 konnte zusätzlich eine Assoziation zu Neurotizismus, Verletzlichkeit und sozialer Befangenheit identifiziert werden. Der SNP rs478597 war zusätzlich mit Neurotizismus, Verletzlichkeit und Ängstlichkeit assoziiert und rs3782221 mit Neurotizismus und sozialer Befangenheit.

Mit Ausnahme der beiden SNPs rs816357 und rs4767535 zeigten alle Polymorphismen mit signifikanten Ergebnissen oder Trend zur Signifikanz, eine Assoziation zur Facette Depression. Für den SNP rs816357 konnte allerdings eine Assoziation zu vier weitere Facetten, Neurotizismus, Verletzlichkeit, sozialer Befangenheit und Angst identifiziert werden, während sich für den Polymorphismus rs4767535 lediglich ein Trend zur Signifikanz für die Facette Reizbarkeit zeigte.

Signifikante Ergebnisse ergaben sich demnach für die SNPs rs2293054, rs6490121, rs532967, rs478597, rs816296, rs1681506 und rs3782221. Außer SNP rs2293054, ein synonymer SNP in Exon 13, waren alle Einzelbasenpolymorphismen mit signifikanten Assoziationen in Introns lokalisiert. Der SNP rs6490121 ist im Intron 10, der SNP rs532967 im Intron 3 und der SNP rs478597 im Intron 2 im konstanten Genanteil lokalisiert. Die drei Polymorphismen rs816296, rs1681506 und rs3782221 liegen im variablen Anteil des NOS1-Gens. SNPs mit Trend zur Signifikanz sind rs816357, rs2293055, rs693534, rs1879417 und rs4767535. Der SNP rs816357 liegt im NOS1-Gen im Intron 19 und der SNP rs2293055 im Intron 12. Die drei weiteren Einzelnukleotidpolymorphismen mit Trend zur Signifikanz sind im variablen Anteil des NOS1-Gens lokalisiert.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Verteilungen der minoren bzw. majoren Genotypen aller untersuchten Polymorphismen mit  $\geq 2$  Assoziationen konsistent den höheren bzw. niedrigeren Skalenwerte zugeordnet werden können. In Tabelle 5.15 werden die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 5.15 Zusammenfassung der Ergebnisse

	rs816357			rs2293054			rs2293055			rs6490121			rs532967			rs478597		
V	CC	CG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG	GG	GA	AA	AA	AG	GG	TT	TC	CC
A	+++	++	+	+++	++	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+++	++	+	+	++	+++
B	ns	ns	ns	+++	++	+	+	++	+++	+++	++	+	+++	++	+	+	++	+++
C	+++	++	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+++	++	+	+	++	+++
D	+++	++	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+++	++	+	ns	ns	ns
E	+++	++	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	++	+++
F	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
G	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

	rs816296			rs1681506			rs693534			rs3782221			rs1879417			rs4767535		
V	AA	AC	CC	CC	CT	TT	AA	AG	GG	AA	AG	GG	CC	CT	TT	CC	CT	TT
A	+++	++	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+++	++	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns
B	+++	++	+	+	++	+++	+	++	+++	+++	++	+	+	++	+++	ns	ns	ns
C	+++	++	+	+	++	+++	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
D	+++	++	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+++	++	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns
E	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
F	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	++	+++
G	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Tabelle 5.15 V= Genotypverteilung, A=Neurotizismus, B=Depression, C=Verletzlichkeit, D=soziale Befangenheit, E=Ängstlichkeit, F=Reizbarkeit, G=Impulsivität  
+++ Gruppe mit den höchsten Werten, ++ Gruppe mit mittleren Werten, + Gruppe mit niedrigsten Werten, ns nicht signifikant

## 5.6 Haplotypen

Die 20 untersuchten Polymorphismen dieser Arbeit wurden zudem auf ihr LD untersucht. Dabei konnten fünf Haplotypblöcke identifiziert werden. Block 1 umfasste die SNPs rs2682826 und rs2271986 und damit einen Bereich von 8kb, der Block 2 enthielt die SNPs rs2293054 und rs2293055 und umfasst einen kleinen Bereich von nicht ganz 1kb. Der Block 3 umfasste bei einer Größe von 13kb die zwei Polymorphismen rs2293050 und rs532967. Den größten Haploblock bildete Block 4 mit den fünf SNPs rs3782206, rs478597, rs2077171, rs1483757 und rs816296. Dieser war 25kb groß. Und Haploblock 5 mit 11kb enthielt die Marker rs693534 und rs3782221. Die SNPs rs816357, rs6490121, rs9658356, rs1681506, rs1879417, rs4767535 und rs492623 konnten keinem LD-Block zugeordnet werden (Abbildung 5.2).

### 5.6.1 LD-Blockstruktur der 20 untersuchten SNPs des NOS1-Gens

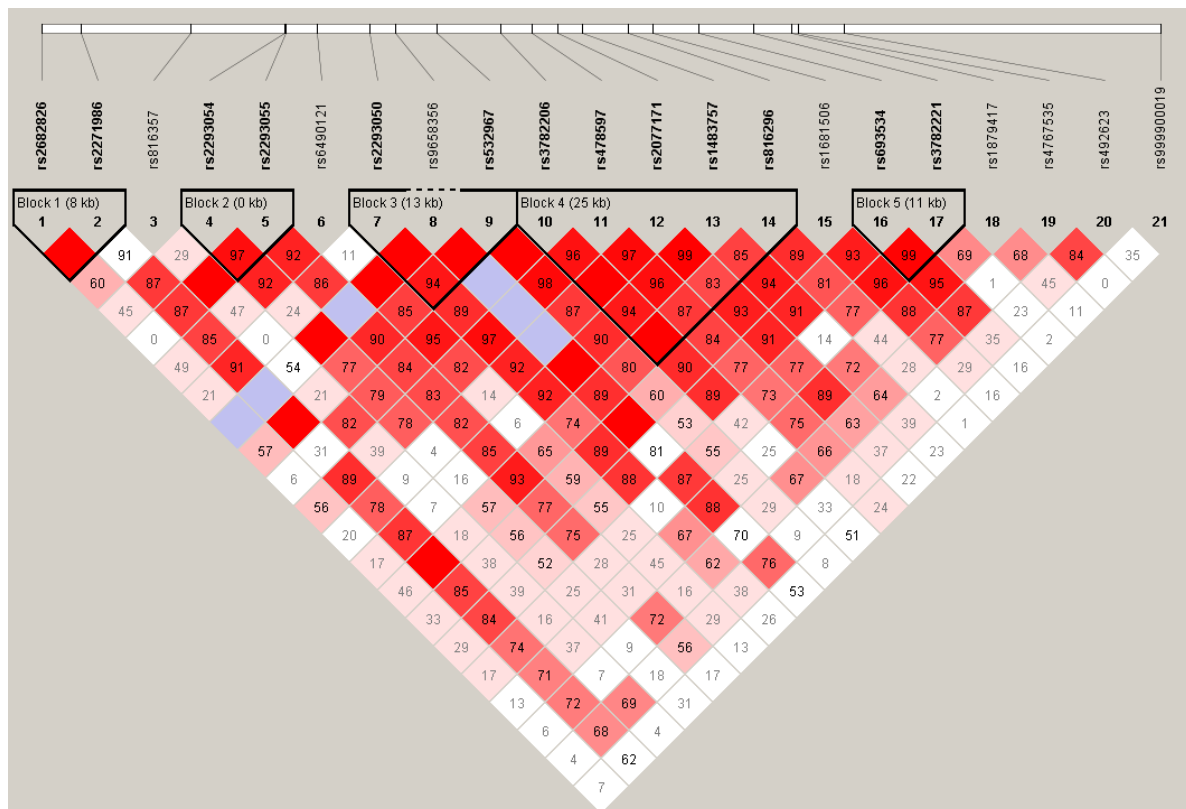


Abbildung 5.2 LD-Blockstruktur der untersuchten Polymorphismen des NOS1-Gens in der Gesamtstichprobe mit den Haploscores für das Kopplungsungleichgewicht. Rote Kästchen ohne Zahl entsprechen einem Wert von 100.

### 5.6.2 Haplotypanalyse

Die aus den 20 Einzelnukleotidpolymorphismen ermittelten Haplotypen wurden bezüglich der Häufigkeit ihres Auftretens in Beziehung zu den erreichten Skalenwerten im NEO-PI-R analysiert.

#### Neurotizismus

Die Haplotypanalyse ergab signifikante Assoziationen zwischen der Häufigkeit bestimmter Haplotypen in den Haploblöcken 3, 4 und 5 und den erreichten Werten der Persönlichkeitsfacette Neurotizismus im NEO-PI-R.

Dabei zeigten Träger des Haplotypen G-A im Block 3 (Score=1,980,  $p=0,045$ ) und Träger des Haplotypen C-C-G-A-A im Block 4 (Score=0,164,  $p=0,018$ ) sowie Träger des Haplotypen G-A des Blocks 5 (Score 2,423,  $p=0,019$ ) signifikant höhere Werte für Neurotizismus.

Probanden mit dem Haplotypen G-G im Block 5 konnten hingegen mit niedrigeren Skalenwerten für Neurotizismus assoziiert werden (Score=-2,345,  $p=0,016$ ) (siehe Tabelle 5.16).

**Tabelle 5.16 Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Neurotizismus**

SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	sim. p-Wert
<b>Block 3:</b> rs2293050, rs532967	G-G	0,408	-0,508	0,593
	A-G	0,392	-1,278	0,196
	G-A	0,195	1,980	0,045
<b>Block 4:</b> rs3782206, rs478597, rs2077171, rs1483757, rs816296	C-T-G-A-C	0,382	-0,777	0,433
	C-C-A-G-C	0,270	-1,558	0,103
	C-C-G-A-A	0,164	2,291	0,018
	T-C-G-G-C	0,102	0,139	0,893
	C-C-G-A-C	0,037	0,491	0,623
	C-C-A-G-A	0,013	0,222	0,853
	C-C-G-G-C	0,011	0,470	0,617
<b>Block 5:</b> rs693534 rs3782221	A-G	0,399	0,118	0,904
	G-G	0,351	-2,345	0,016
	G-A	0,249	2,423	0,019

sim. p-Wert=simulierter p-Wert



### Depression

Träger des Haplotypen G-A im Haplotypblock 3, bestehend aus den SNPs rs2293050 und rs532967 (Score=2,405,  $p=0,028$ ), und Träger des Haplotypen C-C-G-A-A des Block 4 mit den SNPs rs3782206, rs47859, rs2077171, rs1483757 und rs816296 (Score=2,354,  $p=0,017$ ) sowie Träger des Haplotypen G-A im Block 5 (Score=2,704,  $p=0,008$ ) konnten mit einer höheren Ausprägung der Facette Depression assoziiert werden (siehe Tabelle 5.17).

**Tabelle 5.17 Assoziation der Haplotypen mit der Facette Depression**

SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	sim. p-Wert
<b>Block 2:</b> rs2293054, rs2293055	G-G	0,620	-0,854	0,402
	A-G	0,281	1,840	0,060
	G-A	0,098	-1,354	0,164
<b>Block 3:</b> rs2293050, rs532967	G-G	0,408	-1,374	0,164
	A-G	0,392	-0,708	0,465
	G-A	0,195	2,405	0,028
<b>Block 4:</b> rs3782206, rs478597, rs2077171, rs1483757, rs816296	C-T-G-A-C	0,382	-1,623	0,094
	C-C-A-G-C	0,270	-0,885	0,372
	C-C-G-A-A	0,164	2,354	0,017
	T-C-G-G-C	0,102	-0,366	0,709
	C-C-G-A-C	0,037	0,614	0,526
	C-C-A-G-A	0,013	0,858	0,395
	C-C-G-G-C	0,011	1,800	0,071
<b>Block 5:</b> rs693534 rs3782221	A-G	0,399	-1,158	0,291
	G-G	0,351	-1,286	0,192
	G-A	0,249	2,704	0,008

sim. p-Wert=simulierter p-Wert

### Verletzlichkeit

Träger des Haplotypen C-T des Haplotypblocks 1, bestehend aus den SNPs rs2682826 und rs2271986 (Score=-2,337,  $p=0,020$ ), und Träger des Haplotypen G-G im Haplotypblock 5 (Score=-2,088,  $p=0,025$ ) waren signifikant seltener unter den Probanden mit höheren Werten für den Phänotyp Verletzlichkeit zu finden.

Gegenteiliges zeigte sich bei Trägern des Haplotypen C-C-G-A-A im Block 4 (Score = 2,407,  $p=0,017$ ) und den Haplotypträgern G-A im Block 5 (Score=1,986,  $p = 0,046$ ) (siehe Tabelle 5.18).

Tabelle 5.18 Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Verletzlichkeit

SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	sim. p-Wert
<b>Block 1:</b> rs2682826, rs2271986	C-C	0,636	0,377	0,687
	T-C	0,279	1,012	0,303
	C-T	0,085	-2,337	0,020
<b>Block 3:</b> rs2293050, rs532967	G-G	0,408	-0,162	0,890
	A-G	0,392	-1,410	0,155
	G-A	0,195	1,657	0,096
<b>Block 4:</b> rs3782206, rs478597, rs2077171, rs1483757, rs816296	C-T-G-A-C	0,382	-0,438	0,663
	C-C-A-G-C	0,270	-1,448	0,163
	C-C-G-A-A	0,164	2,407	0,017
	T-C-G-G-C	0,102	-0,160	0,873
	C-C-G-A-C	0,037	-0,459	0,700
	C-C-A-G-A	0,013	-0,181	0,848
	C-C-G-G-C	0,011	0,898	0,379
<b>Block 5:</b> rs693534 rs3782221	A-G	0,399	0,212	0,838
	G-G	0,351	-2,088	0,025
	G-A	0,249	1,986	0,046

sim. p-Wert=simulierter p-Wert

### Soziale Befangenheit

Für die Haplotypanalyse der NEO-PI-R-Facette „Soziale Befangenheit“ galt folgendes: Träger des Haplotypen G-A im Haplotypblock 3 (Score=2,455,  $p=0,010$ ), Träger des Haplotypen C-C-G-A-A im Haplotypblock 4 (Score=2,758,  $p=0,009$ ) und Träger des Haplotypen G-A im Haplotyp Block 5 (Score=3,259,  $p=0,001$ ) fanden sich signifikant häufiger unter den Probanden mit höheren Werten für soziale Befangenheit (siehe Tabelle 5.19).

Tabelle 5.19 Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp soziale Befangenheit

SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	sim. p-Wert
<b>Block 3:</b> rs2293050, rs532967	G-G	0,408	-0,833	0,393
	A-G	0,392	-1,285	0,205
	G-A	0,195	2,455	0,010
<b>Block 4:</b> rs3782206, rs478597, rs2077171, rs1483757, rs816296	C-T-G-A-C	0,382	-0,945	0,351
	C-C-A-G-C	0,270	-1,303	0,195
	C-C-G-A-A	0,164	2,758	0,009
	T-C-G-G-C	0,102	0,187	0,849
	C-C-G-A-C	0,037	0,122	0,895
	C-C-A-G-A	0,013	0,772	0,421
	C-C-G-G-C	0,011	-0,376	0,691
<b>Block 5:</b> rs693534 rs3782221	A-G	0,399	-1,131	0,256
	G-G	0,351	-1,913	0,056
	G-A	0,249	3,259	0,001

sim. p-Wert=simulierter p-Wert

### Ängstlichkeit

Die Haplotypanalyse ergab keine signifikante Assoziationen zwischen der Häufigkeit bestimmter Haplotypen in den Haploblöcken und den erreichten Werten der Persönlichkeitsfacette Ängstlichkeit im NEO-PI-R.

### Reizbarkeit

Die Haplotypanalyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Haplotypblock 5 (siehe Tabelle 5.20) und der Facette Reizbarkeit. Dabei fanden sich unter den Probanden mit höheren Werten für Reizbarkeit signifikant seltener Träger des Haplotypen G-G im Haplotypblock 5 (Score=-2,912,  $p=0,003$ ).

**Tabelle 5.20 Assoziation der Haplotypen mit der Facette Reizbarkeit**

SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	sim. p-Wert
<b>Block 3:</b> <b>rs2293050,</b> <b>rs532967</b>	G-G	0,408	0,904	0,352
	A-G	0,392	-1,567	0,096
	G-A	0,195	0,660	0,518
<b>Block 5:</b> <b>rs693534</b> <b>rs3782221</b>	A-G	0,399	1,857	0,068
	G-G	0,351	-2,912	0,003
	G-A	0,249	1,094	0,275

sim. p-Wert=simulierter p-Wert

### Impulsivität

Für die Persönlichkeitsfacette Impulsivität konnte keine signifikante Assoziationen zwischen der Häufigkeit bestimmter Haplotypen in den Haploblöcken und den erreichten Werten im NEO-PI-R gefunden werden.

### 5.6.3 Signifikante Ergebnisse der Haplotypanalyse

In der Haplotypanalyse wurde die Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Haplotypen in Beziehung zu den erreichten Skalenwerten im NEO-PI-R gesetzt. Dabei zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen der Häufigkeit bestimmter Haplotypen in den Haploblöcken 1, 3, 4 und 5 und den erreichten Scores für die Facetten Neurotizismus, Depression, Verletzlichkeit, soziale Befangenheit und Reizbarkeit.

Zusammenfassend ergab die Analyse, dass Träger bestimmter Haplotypen in Block 3, Block 4 und Block 5 konsistent höhere Werte für Neurotizismus, Depression und soziale Befangenheit aufwiesen. Weiterhin konnten die beschriebenen Haplotypen in Block 4 und 5 mit höheren Werten für Verletzlichkeit assoziiert werden. Träger des Haplotypen G-G in Block 5 hingegen zeigten eine konsistente Assoziation zu niedrigen Neurotizismus-, Verletzlichkeits- und Reizbarkeits-Scores.

Block 1, Haplotyp C-T, konnte zudem signifikant mit niedrigen Verletzlichkeitswerten assoziiert werden (siehe Tabelle 5.21).

Für die Facetten Ängstlichkeit und Impulsivität ergab die Haplotypanalyse keine signifikanten Assoziationen.

**Tabelle 5.21 Zusammenfassung signifikanter Ergebnisse der Haplotypanalyse**

	Neuroti- zismus	Depression	Verletzlich- keit	Soziale Be- fangenheit	Reizbarkeit
<b>Block 1 (CT)</b>	ns	ns	↓	ns	ns
<b>Block 3 (GA)</b>	↑	↑	ns	↑	ns
<b>Block4 (CCGAA)</b>	↑	↑	↑	↑	ns
<b>Block 5 (GA)</b>	↑	↑	↑	↑	ns
<b>Block 5 (GG)</b>	↓	ns	↓	ns	↓

↑=Haplotyp mit dem höchsten Wert für die jeweilige Facette, ↓=Haplotyp mit dem niedrigsten Wert für die jeweilige Facette, ns=nicht signifikant

## 6 Diskussion

### 6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde anhand von 20 Markern ein möglicher Zusammenhang zwischen dem NOS1-Gen und der interindividuellen Ausprägung der Persönlichkeitsdimension Neurotizismus überprüft. Zusätzlich wurde die Bedeutung des NOS1-Gens als mögliches Kandidatengen für phobischen Schwindel diskutiert.

Für die Persönlichkeitsstudie haben 1.251 gesunde Probanden das deutschsprachige NEO-Persönlichkeitsinventar bearbeitet. Des Weiteren wurden bei den Studienteilnehmern zwanzig Polymorphismen des NOS1-Gens genotypisiert.

Die Genotypfrequenz in den untersuchten Polymorphismen wurde in Beziehung zu den erreichten Skalenwerten im NEO-PI-R für die Dimension Neurotizismus und die sechs Facetten Depression, Verletzlichkeit, soziale Befangenheit, Ängstlichkeit, Reizbarkeit und Impulsivität ausgewertet. Außerdem wurden die untersuchten Polymorphismen auf das Vorliegen eines Kopplungsungleichgewichts überprüft. Dabei wurden fünf Haploblöcke gefunden. Diese wurden ebenfalls auf eine vorliegende Assoziation zu Neurotizismus und den untergeordneten Facetten analysiert.

In der vorliegenden Arbeit konnten folgende Assoziationen identifiziert werden:

Die Genotypfrequenz in den Polymorphismen rs532967, rs478597 und rs816296 hatte signifikante Effekte auf die Persönlichkeitsdimension Neurotizismus. Weiterhin zeichneten sich statistische Trends hinsichtlich der Genotypverteilung für die SNPs rs816357, rs2293054, und rs3782221 ab. In der Haplotypanalyse konnte für den Haplotyp G-A (Block 3) höhere Werte auf der Skala beobachtet werden. Diese Assoziation wurde in der Einzel-SNP Analyse von dem SNP rs532967 getragen. Der Haplotyp C-C-G-A-A (Block 4) konnte ebenso mit höheren Werten für Neurotizismus assoziiert werden, was die Ergebnisse der Einzel-SNP Analyse für die SNPs rs478597 und rs816296 stützte. Auch die Ergebnisse aus der Haplotypanalyse für Block 5, wonach der Haplotyp G-A höhere Skalenwerte erzielte, waren in der Einzel-SNP Analyse reproduzierbar. Diese Assoziation basierte auf dem SNP rs3782221.

Die Genotypverteilung in insgesamt zehn SNPs (rs2293054, rs2293055, rs6490121, rs532967, rs478597, rs816296, rs1681506, rs693534, rs3782221, rs1879417) konnte mit der Facette Depression assoziiert werden. Darunter waren sieben Ergebnisse signifikant und drei zeigten einen Trend zur Signifikanz. Einige dieser Ergebnisse konnten in der Haplotypanalyse reproduziert werden. So konnte auch für Depression der Haplotyp G-A (Block 3) mit höheren Werten auf der Skala assoziiert werden, was in der Einzel-SNP Analyse von dem SNP rs532967 getragen wurde. Der Haplotyp C-C-G-A-A (Block 4) konnte auch mit höheren Werten für Depression assoziiert werden, was wieder die Ergebnisse der Einzel-SNP Analyse für die SNPs rs478597 und rs816296 stützte und auch die Ergebnisse aus der Haplotypanalyse für Block 5, wonach der Haplotyp G-A höhere Skalenwerte erzielte, waren in der Einzel-SNP Analyse reproduzierbar. Diese Assoziation basierte auf den SNPs rs693534 und rs3782221.

Für die Persönlichkeitsfacette Verletzlichkeit waren zwei Polymorphismen signifikant (rs532967, rs816296), weitere drei SNPs (rs816357, rs478597, rs1681506) zeigten statistische Trends auf. In der Haplotypanalyse konnten die Haplotypen C-T (Block 1) und G-G (Block 5) mit niedrigen Skalenwerten für Verletzlichkeit assoziiert werden. Diese Ergebnisse, sowie eine Assoziation zu höheren Skalenwerten für G-A (Block 5), ließen sich in der Einzel-SNP Analyse nicht reproduzieren. Auch die Assoziation des SNPs rs532967 zu höheren Verletzlichkeitswerten für den Genotypen AA konnte in der Haplotypanalyse nicht gefunden werden. Allerdings konnte der Haplotyp C-C-G-A-A (Block 4) mit höheren Werten für Verletzlichkeit assoziiert werden, was mit den Ergebnissen der Einzel-SNP Analyse für die SNPs rs478597 und rs816296 übereinstimmte.

Für soziale Befangenheit gab es im Hinblick auf die Genotypverteilung ebenfalls zwei signifikante Ergebnisse (rs816296, rs3782221) und zwei statistische Trends (rs816357, rs532967). Die Haplotypanalyse, in der für die Haplotypen G-A (Block 3), C-C-G-A-A (Block 4) und G-A (Block 5) höhere Werten beobachtet werden konnten, stützten die Ergebnisse aus der Einzel-SNP Analyse.

Die Genotypfrequenz im Einzelbasenpolymorphismus rs478597 unterschied sich hinsichtlich der erreichten Werte für Ängstlichkeit im NEO-PI-R signifikant. Im SNP rs816357 zeigte sich ein Trend zur statistischen Signifikanz. Diese Ergebnisse konn-

ten in der Haplotypanalyse, in der für Ängstlichkeit keine Assoziation bestand, nicht reproduziert werden.

Für die Facette Reizbarkeit konnte in einem SNP (rs4767535) ein statistischer Trend detektiert werden, während Impulsivität in dieser Studie weder in der Einzel-SNP Analyse noch in der Haplotypanalyse mit den untersuchten Polymorphismen im NOS1-Gen assoziiert werden konnte. Für Reizbarkeit ergab sich in der Haplotypanalyse eine Assoziation zu niedrigen Skalenwerte für den Haplotyp G-G (Block 5). Dieses Ergebnis konnte in der Einzel-SNP Analyse nicht reproduziert werden.

Zusammenfassend konnten für zwölf der untersuchten zwanzig SNPs signifikante Assoziationen oder Trends zur Signifikanz zu den untersuchten Facetten identifiziert werden

Die meisten Assoziationen konnten für die Facette Depression identifiziert werden. Darunter zeigten vier Polymorphismen isoliert zu den erzielten Skalenwerten der Facette Depression eine Assoziation. Zusätzlich zu der Facette Depression konnten die Genotypfrequenzen im SNP rs2293054 mit Neurotizismus und im SNP rs1681506 mit Verletzlichkeit assoziiert werden. Für die SNPs rs532967 und rs816296 konnte eine weitere Assoziation zu Neurotizismus, Verletzlichkeit und sozialer Befangenheit identifiziert werden, der SNP rs478597 war zusätzlich mit Neurotizismus, Verletzlichkeit und Ängstlichkeit assoziiert und rs3782221 mit Neurotizismus und sozialer Befangenheit.

Der SNP rs816357 konnte mit Neurotizismus und den drei Facetten Verletzlichkeit, soziale Befangenheit und Ängstlichkeit assoziiert werden, jedoch nicht mit Depression.

Auch in der Haplotypanalyse konnten signifikante Ergebnisse identifiziert werden. Träger des Haplotypen C-T im Block 1 hatten im Verhältnis zu anderen Haplotypen niedrigere Werte für die Facette Verletzlichkeit. Träger des Haplotypen G-A (Block 3) erreichten signifikant höhere Werte für die Dimension Neurotizismus und die Facetten Depression und soziale Befangenheit. Gleiches galt für Träger des Haplotypen C-C-G-A-A (Block 4) und G-A (Block 5). Für diese beiden war zusätzlich eine signifikante Assoziation zu höheren Summenwerten für Verletzlichkeit zu detektieren. Probanden mit dem Haplotypen G-G (Block 5) hingegen hatten im Vergleich signifikant nied-

rigere Werte für Neurotizismus, Verletzlichkeit und Reizbarkeit. Diese Ergebnisse stimmten insbesondere für Neurotizismus, Depression und soziale Befangenheit mit den Ergebnissen der Einzel-SNP Analyse überein, während sich für andere Facetten teilweise Diskrepanzen zeigten.

## **6.2 Diskussion der Methoden**

### **Rekrutierungsverfahren, Ein- und Ausschlusskriterien**

Für die vorliegende Arbeit wurden genetische Marker des NOS1-Gens bei insgesamt 1.251 Probanden genotypisiert. Die Stichprobe setzte sich zu 54,5% aus Frauen und zu 45,5% aus Männern zusammen. Die Teilnehmer waren im Durchschnitt 46,5 Jahre alt, wobei Probanden zwischen 19 und 79 Jahren in die Studie eingeschlossen wurden.

Geschlecht und Alter sind beides Variablen, die in der Testauswertung des NEO-PI-Rs beachtet werden müssen. In Studien fanden sich Hinweise darauf, dass die Persönlichkeitsdimension Neurotizismus maßgeblich von Alter und Geschlecht beeinflusst werden kann. Frauen zeigen dabei in der Regel Tendenzen zu höheren Ausprägungen von Neurotizismus. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass sich das Ausmaß an neurotizistischem Verhalten mit zunehmendem Lebensalter verändern kann (Calboli et al. 2010, Kim et al. 2013). Im Handbuch des NEO-PI-Rs existieren daher, abhängig von Alter und Geschlecht, unterschiedliche Profilbögen zur Auswertung (Ostendorf und Angleitner 2003). Diese Covariablen wurden auch in der statistischen Auswertung der hier vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt.

Die Variable Bildung wurde ebenso in die statistische Auswertung miteinbezogen, da auch Faktoren wie Intelligenz und Bildung die Persönlichkeit beeinflussen. 45,2% der Probanden hatten Abitur, 32,2% der Probanden besuchten die Realschule und 22,6% hatten einen Hauptschulabschluss. Diese Verteilung entspricht nicht der Normverteilung in der Bevölkerung. Der verhältnismäßig große Anteil an Personen mit höherem Schulabschluss ist möglicherweise Ausdruck größerer Anteilnahme an wissenschaftlichen Themen in dieser Bevölkerungsschicht. Um sicher zu stellen, dass alle Probanden mental in der Lage waren an der Studie teilzunehmen und die Fragen des NEO-PI-Rs richtig zu interpretieren, wurden Personen mit kognitiver Einschränkung zudem aus der Studie ausgeschlossen. Dazu wurde bei allen Probanden



der HAWIE-R durchgeführt, wobei ein IQ unter 80 als Ausschlusskriterium galt. Bei Probanden über 60 Jahren wurde weiterhin mit Hilfe des MMSTs eine dementielle Störung ausgeschlossen, die ebenso die Kognition einschränken würde.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte durch eine zufällige Versendung von Einladungen an Personen aus der Region München. Durch ein mehrstufiges Auswahlverfahren wurden ausschließlich psychisch und neurologisch gesunde Studienteilnehmer ausgewählt. Psychische Erkrankungen (beispielsweise affektive Störungen) beeinflussen häufig deutlich die Persönlichkeit und würden so krankheitsbedingt die Ergebnisse im NEO-PI-R verändern. Um eine erbliche Disposition für psychiatrische Erkrankungen zu erkennen, wurde zudem eine umfassende Familienanamnese durchgeführt. Auch Personen mit psychiatrisch erkrankten Familienmitgliedern wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die im Screening angewandten Verfahren (Telefonscreening, Anamnese, SKIDI/II, FHAM, LEBI, MMST, HWIE-R) wurden standardisiert durchgeführt, um eine möglichst objektive Evaluation der Probanden zu gewährleisten. Dennoch ließ es sich nicht gänzlich vermeiden, dass subjektive Einschätzungen des Testleiters erforderlich wurden. Diese konnten nach individuellem Ermessen und in Abhängigkeit von der Erfahrung des Testleiters erheblich variieren. Um diese Varianzen zu minimieren, wurden alle Mitarbeiter auf die Durchführung der Interviews geschult und regelmäßig von der Studienleitung kontrolliert. Eine weitere Herausforderung in der Durchführung und Interpretation der Interviews besteht darin, dass Probanden häufig trotz Anonymisierung der Daten eine Tendenz zur Beantwortung der Fragen im Sinne einer „sozialen Erwünschtheit“ zeigen. Dies kann vor allem für den Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen ein Problem darstellen. Weiterhin besteht die Gefahr, dass in der Familienanamnese ebenso aus Gründen der sozialen Erwünschtheit oder aufgrund fehlender Informationen falsche Angaben gemacht wurden.

### **Persönlichkeitsdiagnostik**

Nach dem ausführlichen Screeningverfahren und einer körperlichen Untersuchung in der Klinik, bekamen die Probanden den zweiten Teil der Anamnese und das deutschsprachige revidierte NEO-Persönlichkeitsinventar mit nach Hause. Beide Do-

kumente sollten nach möglichst sorgfältiger Bearbeitung per Post zurückgesendet werden.

Das NEO-Persönlichkeitsinventar ist ein Fragebogen zur Erfassung der fünf Persönlichkeitsdimensionen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. Es handelt sich dabei um ein gut etabliertes Messinstrument in der Persönlichkeitsdiagnostik mit Anwendung in der klinischen Praxis und in der psychologischen Forschung. Es kann bei Jugendlichen ab 16 Jahren angewendet werden und dauert in seiner Durchführung ca. 40 Minuten (Sarges und Wottawa 2001). Da der Persönlichkeitstest Zuhause bearbeitet wurde, war kein kontrolliertes Setting gegeben, was gegenüber einer Durchführung in der Klinik Vor- und Nachteile mit sich bringen kann. Die Umgebung Zuhause könnte möglicherweise den positiven Effekt bewirkt haben, dass Fragen ehrlicher bearbeitet wurden, da die unmittelbare Kontrolle durch den Testleiter ausblieb. Dieses stärkere Gefühl von Anonymität könnte somit dazu beigetragen haben, dass die Items weniger nach sozialer Erwünschtheit beantwortet wurden.

Andererseits könnte die Bearbeitung Zuhause auch dazu geführt haben, dass der Test weniger sorgfältig und mit weniger Motivation durchgeführt wurde.

Bei dem NEO-Persönlichkeitsinventar handelt es sich um einen Test im Fragebogenformat, der auf einer Selbsteinschätzung des Probanden beruht. Daher sind die Ergebnisse zwangsweise subjektiv. Um eine möglichst differenzierte Auswertung zu gewährleisten, liegt das NEO-PI-R in einem fünfstufig-skalierten Beantwortungsmodus vor. Im Auswertungskonzept des NEO-PI-Rs sind drei Kontrollfragen integriert. Durch diese sollte sichergestellt werden, dass der Test möglichst vollständig und akkurat bearbeitet wurde. Wenn diese auf fehlerhaftes Ausfüllen hindeuteten oder mehr als 25 Antworten fehlten, sollte die Auswertung nicht stattfinden (Goldschmidt und Berth 2006, Sarges und Wottawa 2001). Dadurch wurde bereits durch die Vorgabe im Testmanual einem Aspekt fehlerhafter Interpretation vorgebeugt.

Dass alle Probanden mental in der Lage waren, den Test zu bearbeiten und die Fragen richtig zu interpretieren, wurde im Vorfeld durch die Durchführung des MMST und des HAWIE-Rs sichergestellt.

Durch die Unterteilung der fünf Persönlichkeitsdimensionen in sechs Facetten, die jeweils durch acht Items erfasst werden, bildet das NEO-PI-R ein sehr differenziertes Messinstrument der Persönlichkeitsdiagnostik und eignet sich somit gut zur Erfassung der Persönlichkeitsdimension Neurotizismus.

### **Ethnische Abstammung**

In diese Studie wurden ausschließlich deutschstämmige Personen, deren Eltern und Großeltern bereits aus Deutschland stammten, eingeschlossen. Für Assoziationsstudien spielt die ethnische Abstammung der Studienteilnehmer eine wichtige Rolle, da sie die Allel- und Genotypverteilung maßgeblich beeinflussen kann (International HapMap Project 2014). Deshalb ist es wichtig, sich auf einheitliche Gruppen bezüglich des ethnischen Ursprungs zu beschränken und gefundene Ergebnisse in vergleichbaren Stichproben zu replizieren. Die hier durch Zufallsauswahl rekrutierten Probanden aus der Region München spiegeln eine regional begrenzte repräsentative Stichprobe wider. Um die Genotypfrequenz der vorliegenden Stichprobe mit anderen Bevölkerungsgruppen zu vergleichen, können Daten des internationalen HapMap-Projekts herangezogen werden. Das HapMap-Projekt basiert auf der Zusammenarbeit von Forschern aus Japan, Großbritannien, Kanada, China, Nigeria und den USA mit dem Ziel, genetische Variationsmuster im Genom der Menschen aufzudecken und darüber Erklärungsansätze für verschiedene Krankheitsbilder zu finden (International HapMap Project 2014). In der Tabellen 6.1 wird die prozentuale Genotypverteilung der signifikanten bzw. der Trend zu signifikanten SNPs aus der untersuchten Münchner Stichprobe mit der Genotypverteilung in diesen Einzelbasenpolymorphismen anderer Ethnien verglichen.

Tabelle 6.1 Darstellung der prozentualen Genotypverteilung in verschiedenen Ethnien

SNP	Genotyphäufigkeit (%)		
<b>rs532967</b>	<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>
Münchner Stichprobe	4	30,7	65,3
HapMap CEU	3,4	28,8	67,8
HapMap HCB	4,4	24,4	71,1
HapMap JPT	6,7	37,8	56,6
HapMap YRI	1,7	25	73,3
<b>rs816296</b>	<b>AA</b>	<b>AC</b>	<b>CC</b>
Münchner Stichprobe	3,9	28,1	68
HapMap CEU	2,7	26,5	70,8
HapMap HCB	14	48,8	37,2
HapMap JPT	21,2	40	38,8
HapMap YRI	8	50,4	41,6
<b>rs2293054</b>	<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>
Münchner Stichprobe	8,7	38,5	52,8
HapMap CEU	9,7	43,4	46,9
HapMap YRI	9,3	30,2	60,5
HapMap JPT	2,3	30,2	67,4
HapMap HCB	1,8	12,4	85,8
<b>rs3782221</b>	<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>
Münchner Stichprobe	5,5	36,5	58
HapMap CEU	5,3	33,6	61,1
HapMap HCB	23,3	51,2	25,6
HapMap JPT	31,4	46,5	22,1
HapMap YRI	8	38,9	52,2
<b>rs1681506</b>	<b>CC</b>	<b>CT</b>	<b>TT</b>
Münchner Stichprobe	17	48,6	34,4
HapMap CEU	8,8	49,6	41,6
HapMap HCB	9,3	41,9	48,8
HapMap JPT	1,2	23,3	75,6
HapMap YRI	6,2	44,2	49,6
<b>rs6490121</b>	<b>GG</b>	<b>GA</b>	<b>AA</b>
Münchner Stichprobe	11	41,8	47,2
HapMap CEU	9,7	52,2	38,1
HapMap HCB	14	48,8	37,2
HapMap JPT	18,6	45,3	36
HapMap YRI	6,2	46	47,8
<b>rs478597</b>	<b>TT</b>	<b>TC</b>	<b>CC</b>
Münchner Stichprobe	16,4	47,6	36
HapMap CEU	12,4	45,1	42,5
HapMap HCB	9,3	39,5	51,2
HapMap JPT	1,2	30,2	68,6
HapMap YRI	8	45,5	46,4
<b>rs816357</b>	<b>CC</b>	<b>CG</b>	<b>GG</b>
Münchner Stichprobe	0,4	17,3	82,3
HapMap CEU	0,9	19,5	79,6
HapMap HCB	-	16,3	83,7
HapMap JPT	2,3	41,9	55,8
HapMap YRI	30,4	45,5	24,1

SNP		Genotyphäufigkeit (%)	
rs2293055	AA	AG	GG
Münchner Stichprobe	16,6	46,2	37,2
HapMap CEU	1,8	23	75
HapMap HCB	2,3	18,6	79,1
HapMap JPT		12,8	87,2
HapMap YRI		5,3	94,7

rs693534	AA	AG	GG
Münchner Stichprobe	16,2	48,3	35,5
HapMap CEU	9,7	50,4	39,8
HapMap HCB	14	41,9	44,2
HapMap JPT	8,1	32,6	59,3
HapMap YRI	13,4	43,8	42,9

rs4767535	CC	CT	TT
Münchner Stichprobe	19,3	48,9	31,8
HapMap CEU	28,3	49,6	22,1
HapMap HCB	32,6	32,6	34,9
HapMap JPT	44,2	43	12,8
HapMap YRI	15	45,1	39,8

rs1879417	CC	CT	TT
Münchner Stichprobe	23,7	47,4	28,9
HapMap CEU	15,9	53,1	31
HapMap HCB	33,3	38,1	28,6
HapMap JPT	17,4	46,5	36
HapMap YRI	14,3	50,9	34,8

CEU=Amerikaner mit europäischer Abstammung; HCB=Chinesische Population; JPT=Japanische Population; YRI=Nigerianer (Yoruba).

Die verwendeten Daten stammen aus Stichproben des Internationalen HapMap-Projekts.

Der Vergleich zwischen der prozentualen Genotypfrequenz der Münchner Stichprobe und anderen ethnischen Gruppen zeigte mitunter deutliche Abweichungen. Am ehesten zeigen sich Ähnlichkeiten in der Verteilung zwischen der Münchner Gruppe und der CEU-Gruppe im HapMap-Projekt, welche US-Amerikaner mit europäischer Abstammung beinhaltet. Für die Polymorphismen rs532967, rs816296, rs2293054, rs37882221, rs6490121, rs478597 und rs816357 war die Verteilung zwischen der Münchner Stichprobe und der CEU-Gruppe ähnlich. Deutliche Unterschiede zeigten sich allerdings bezüglich der SNPs rs1681506, rs2293055, rs693534, rs4767535 und rs1879417. Die Unterschiede können möglicherweise der Stichprobengröße und dem geographisch begrenzten Setting der Studie zugeschrieben werden.

Große Varianz zeigte sich im Vergleich zu den HapMap-Gruppen HCB, JPT und YRI. Die Größe der Studienpopulation und der begrenzte örtliche Rahmen in welchem die Studie durchgeführt wurde, müssen bei der Interpretation dieser Unterschiede eben-

so bedacht werden. Zudem wird hier jedoch auch der Einfluss der Ethnizität auf die Ergebnisse von Assoziationsstudien verdeutlicht.

Für künftige Replikationen gilt demnach, dass die Genotypfrequenz in Stichproben der CEU-Gruppe bezüglich bestimmter SNPs mit der in dieser Arbeit untersuchten Verteilung vergleichbar sein wird. Für andere Bevölkerungsgruppen gilt dies nur eingeschränkt. Ein genereller Vergleich der in dieser Arbeit identifizierten Assoziationen mit Ergebnissen aus kaukasischen Studien kann jedoch nicht erfolgen.

### **6.3 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse**

Die Persönlichkeit eines Menschen scheint zu einem wesentlichen Anteil genetisch determiniert zu sein (Bouchard 1994). Um die vielfältigen Aspekte und Facetten, die sich hinter dem Begriff Persönlichkeit verbergen, wissenschaftlich messbar zu machen, bedient sich die Persönlichkeitsforschung an Modellen und diagnostischen Fragebögen. Das Fünf-Faktoren-Modell der Persönlichkeit hat sich international etabliert und wurde in Fragebögen zur Persönlichkeitsdiagnostik integriert. Persönlichkeit wird dafür durch die fünf Dimensionen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit beschrieben. Zwillingsstudien, in denen diese Dimensionen differenziert betrachtet wurden, kamen zu dem Ergebnis, dass die Heritabilität von Neurotizismus bei ca. 36%–58% liegt (Bouchard 1994, Bouchard und McGue 2003, Few et al. 2014, Goldberg 2001, Jang et al. 1996, Loehlin 2012, Loehlin und Nichols 1976). Auch in genomweiten Assoziationsstudien konnten Hinweise auf Heritabilität gefunden werden (Vinkhuyzen et al. 2012). In Assoziationsstudien werden Assoziationen zwischen Polymorphismen der genomischen DNA und Persönlichkeitsdimensionen mit Hilfe genetischer Marker untersucht. In der Literatur konnten durch molekulargenetische Forschungsergebnisse bereits einige Kandidatengene für Persönlichkeit beschrieben werden. So konnten unter anderem Monoamine und Gene für Neurogenese sowie Gene mit Beteiligung an synaptischer/neuronaler Signalvermittlung mit einer unterschiedlich hohen Ausprägung der Persönlichkeitsdimension Neurotizismus in Verbindung gebracht werden (Criado et al. 2014, Kim et al. 2013, Kriegebaum et al. 2010, Lang et al. 2004, Lovallo et al. 2014, Terracciano et al. 2010, Zhao et al. 2014). Auch das in dieser Arbeit untersuchte NOS1-Gen konnte bereits mit diversen Persönlichkeitsfacetten assoziiert werden (Laas et al. 2010, Luciano et al. 2010, Reif et al. 2009, Zhang et al. 2010). Unter an-

derem wurden dabei auch Hinweise auf eine mögliche Assoziation zu Neurotizismus beschrieben (Kurrikoff et al. 2012).

Das NOS1-Gen ist ein hochkomplexes Gen, das auf dem langen Arm des Chromosoms 12 liegt. Es ist für die Fragestellung nach einer Assoziation zur Persönlichkeitsdimension Neurotizismus interessant, da dieses Gen neben der Steuerung zahlreicher Funktionen des zentralen Nervensystems über den Neurotransmitter NO auch zur Regulation der Monoamine Serotonin und Dopamin im limbischen System beiträgt (Kriegebaum et al. 2010). NO wird vorrangig durch die nNOS in einer NADPH-abhängigen Oxidation aus L-Arginin freigesetzt (Husam et al. 1993). Neben wichtigen vaskulären und immunologischen Funktionen interagiert NO im zentralen Nervensystem mit anderen Neurotransmittern und übernimmt dort verschiedene neuromodulierende Funktionen. In diesem Zusammenhang spielt NO für die Pathophysiologie von Depressionen, Bipolaren Störungen und Schizophrenie eine Rolle (Bernstein et al. 2002, Chrapko et al. 2004, Purba et al. 1996).

In Tierexperimenten wurde ein Einfluss des NOS1-Gens auf ängstliches Verhalten bei Mäusen beschrieben. Dabei wurde ein Serotonin-vermittelter Pathway, der zu einer geringen nNOS-Expression im Hippocampus der Mäuse und darüber zu geringerer Ängstlichkeit führte, entdeckt (Zhang et al. 2010, Zhou et al. 2007). Kurrikoff et al. konnten interindividuelle Ausprägungen der Facette Ängstlichkeit mit einem Polymorphismus in der variablen Genregion der Promotorregion des Exon 1f des NOS1-Gens assoziieren (Kurrikoff et al. 2012). In der hier vorliegenden Assoziationsstudie konnte ebenso eine Assoziation bezüglich der Genotypfrequenz in den Polymorphismen rs478597 und rs816357 des NOS1-Gens und der Facette Ängstlichkeit im NEO-PI-R identifiziert werden.

Auch weitere Genotypfrequenzen in den untersuchten Einzelbasenpolymorphismen des NOS1-Gens konnten mit Neurotizismus bzw. einzelnen Facetten von Neurotizismus assoziiert werden. Insgesamt konnten von den zwanzig untersuchten SNPs siebzehn in Introns, ein SNP im Exon 29 UTR'3 und zwei SNPs in Exons im konstanten Genanteil lokalisiert werden.

Für sieben der untersuchten Polymorphismen war eine signifikante Assoziation zu Neurotizismus oder einer der Facetten von Neurotizismus gegeben. Die funktionelle

Relevanz dieser SNPs ist jedoch unklar. Sechs der signifikanten SNPs liegen in Introns und lediglich ein SNP wurde in einem Exon lokalisiert. Die SNPs mit Trend zur Signifikanz sind alle in intronischen Regionen lokalisiert (siehe Tabelle 6.2).

**Tabelle 6.2 Lokalisation der mit Neurotizismus assoziierten SNPs auf dem NOS1-Gen**

Signifikante SNPs	Lokalisation	Assoziation
rs816357	Intron 19	Trend zur Signifikanz
rs2293054	Exon 13	Signifikant
rs2293055	Intron 7	Trend zur Signifikanz
rs6490121	Intron 10	Signifikant
rs532967	Intron 1	Signifikant
rs478597	Intron 1	Signifikant
rs816296	Intron 1	Signifikant
rs1681506	Intron 1	Signifikant
rs3782221	Intron 1	Signifikant
rs693534	Intron 1	Trend zur Signifikanz
rs1879417	Intron 1	Trend zur Signifikanz
rs4767535	Intron 1	Trend zur Signifikanz

Bei dem SNP rs2293054 im Exon 13 handelt es sich um einen synonymen SNP, der demnach keinen Aminosäurewechsel bewirkt. Somit hat keiner der hier mit Neurotizismus assoziierten Einzelbasenpolymorphismen direkten Einfluss auf die Aminosäuresequenz im NOS1-Gen. Die SNPs, die in Introns lokalisiert wurden, werden in der Regel beim Spleißen der mRNA aus der RNA entfernt. Denkbar wäre jedoch ein Einfluss auf die Proteinsynthese über die Bildung alternativer Spleißprodukte. So könnten auch Polymorphismen in Introns unter Umständen an der Synthese verschiedener Isoformen des NOS1-Proteins mitwirken. Da sich die bekannten Isoformen des NOS1-Gens in ihrer Größe und ihrem Vorkommen in der Zelle voneinander unterscheiden, könnte dies durchaus funktionelle Relevanz haben (Guix et al. 2005). Ein Großteil der untersuchten Einzelbasenpolymorphismen befindet sich in dem variablen Anteil des NOS1-Gens. Das NOS1-Gen ist genomisch hochkomplex organisiert. Es existieren zwölf alternative Exons 1, die alle nicht codierend sind und daher keinen unmittelbaren Einfluss auf die Proteintranslation haben (Zhang et al. 2004). Allerdings hängt die gewebespezifische Expression der nNOS davon ab, welches alternative Exon 1 gespleißt wird. Somit könnten auch die untersuchten SNPs in den intronischen Regionen 1 über alternatives Spleißen die gewebespezifische NOS1-Expression regulatorisch beeinflussen. Als weiterer denkbarer Mechanismus, über den die signifikanten Polymorphismen in den Introns die identifizierte persönlichkeitsmodulierende Wirkung vermitteln könnten, sind Veränderungen in der Sekundärstruktur der DNA im Bereich der SNPs zu nennen. Weiterhin wären Veränderun-



gen in der Bindung der Transkriptionsfaktoren durch die Polymorphismen oder epigenetische Mechanismen, die zu einer veränderten DNA-Methylierung führen würden und darüber die Genexpression beeinflussen könnten, denkbar.

Da NO zum einen in emotionsregulierenden Regionen des menschlichen Gehirns besonders aktiv ist und zum anderen reduzierte NO-Konzentrationen für die Pathophysiologie von Depressionen bedeutsam sind, ist eine Korrelation zwischen der Höhe der NO-Konzentration und der Ausprägung der Persönlichkeitsdimension Neurotizismus hypothetisch denkbar (Gao et al. 2013, Snyder und Ferris 2000). Eine veränderte Expression der nNOS in den Emotionszentren des Gehirns könnte demnach möglicherweise Einfluss auf Neurotizismus und allgemein auf die Persönlichkeit haben. Des Weiteren befinden sich einige der untersuchten Polymorphismen im Kopplungsungleichgewicht zueinander. Denkbar sind somit auch weitere Kopplungen mit funktionellen Polymorphismen, die in dieser Studie nicht untersucht wurden. Diese könnten - je nach Lokalisation - auch eine Veränderung der Genexpression zur Folge haben und somit den eigentlichen Effekt auf die Persönlichkeitsdimension Neurotizismus vermitteln.

In der Literatur ließen sich bereits einige Assoziationsstudien finden, die sich mit dem Einfluss des NOS1-Gens auf die Persönlichkeit beschäftigten. Kurrikoff et al. identifizierten neben der Assoziation von NOS1 und Ängstlichkeit auch eine Beeinflussung der Neurotizismus- und Impulsivitäts-Scores durch unterschiedliche Varianten der VNTR im Exon 1f. Demnach wiesen Probanden mit dem Genotyp SS höhere Werte für Neurotizismus, Ängstlichkeit und Impulsivität auf (Kurrikoff et al. 2012).

In der vorliegenden Arbeit konnten die SNPs rs478597, rs532967 und rs816296 signifikant mit Neurotizismus assoziiert werden. Dabei hatten für den SNP rs478597 die homozygoten CC-Genotypen die höchsten Werte und für die SNPs rs532967 und rs816296 jeweils die Träger des Genotyps AA. Weitere drei SNPs zeigten Trends zur statistischen Signifikanz. Auch für Ängstlichkeit wurden Assoziationen gefunden. Mit der Facette Impulsivität konnte jedoch keiner der untersuchten Marker assoziiert werden. Assoziationen zwischen dem NOS1-Gen und Impulsivität wurden jedoch auch in Studien von Laas et al. und Reif et al. beschrieben (Laas et al. 2010, Reif et al. 2011). Dass diese Assoziation in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnte, kann möglicherweise dadurch bedingt sein, dass in den beschriebenen Stu-

dien Impulsivität über andere Fragebögen gemessen wurde. Diese dienten zum Teil explizit der Erfassung von Impulsivität. Bei Reif et al. und Laas et al. wurde beispielsweise zwischen adaptiver und maladaptiver Impulsivität differenziert. Derartige Unterteilungen existieren im NEO-PI-R, das Impulsivität anhand von 8 Items evaluiert, nicht. Zudem korreliert Impulsivität, verglichen mit den anderen Facetten von Neurotizismus im NEO-PI-R, am wenigsten stark mit der übergeordneten Dimension Neurotizismus (Asendorpf und Neyer 2007). Auch das Probandenkollektiv variierte deutlich zwischen den beschriebenen Studien und der hier untersuchten Stichprobe. So wurden bei Laas et al. nur Männer befragt und das Probandenkollektiv bei Kurrikoff et al. bestand ausschließlich aus Jugendliche und jungen Erwachsenen (Kurrikoff et al. 2012, Laas et al. 2010, Reif et al. 2011).

O'Donovan et al. identifizierten in einer Assoziationsstudie das G-Allel im SNP rs6490121 als Risikoallel für Schizophrenie und Bipolare Störungen (O'Donovan et al. 2008). In der vorliegenden Arbeit konnten Probanden mit homozygoter GG-Genotypie für diesen SNP signifikant höhere Werte für „Depression“ zugeordnet werden.

In einer anderen Assoziationsstudie zur Heritabilität von suizidalem Verhalten detektierten Rujescu et al. Risikohaplotypen und Risikomarker für suizidales Verhalten im NOS1-Gen. Der Haplotyp C-G-G (rs2682826-rs1353939-rs693534), der Haplotyp G-G (rs1353939-rs693534) und das G-Allel im SNP rs693534 konnten demnach mit suizidalem Verhalten und Aggression assoziiert werden (Rujescu et al. 2008). In der hier beschriebenen Arbeit konnte der Genotyp GG im SNP rs693534 mit einem Trend zur Signifikanz für höhere Depressionswerte assoziiert werden. Da Depression und Aggression gemeinsame Endophänotypen für Suizidalität darstellen, kann in Anbetracht dieser Studienergebnisse die Hypothese erstellt werden, dass das Tragen des Genotyps GG im SNP rs693534 höhere Werte für Depressionen bedingt. Patienten mit Bipolaren Störungen leiden ebenso an depressiven Episoden, weshalb diese Hypothese auch für Probanden mit GG-Homozygotie im SNP rs6490121 gelten könnte. Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Werte im NEO-PI-R lediglich Persönlichkeitsfacetten ohne Krankheitswert messen und diese vom klinischen Krankheitsbild der Depression abgegrenzt werden müssen. Da jedoch NO als Neurotransmitter, der depressives Verhalten vermittelt, bekannt ist (Bernstein et al.

2002, Chrapko et al. 2004, Gao et al. 2013), scheint es durchaus plausibel, dass das NOS1-Gen neben dem Einfluss auf die Pathophysiologie von Depressionen auch die Facette Depression im Rahmen der Persönlichkeitsforschung beeinflussen kann.

In dieser Arbeit konnten signifikante Ergebnisse für die Auswertung der Genotypfrequenz in den untersuchten SNPs in Beziehung zu den erreichten Skalenwerte im NEO-Persönlichkeitsinventar für Neurotizismus, Depression, Verletzlichkeit, soziale Befangenheit und Ängstlichkeit identifiziert werden. Lediglich zu den Facetten Impulsivität und Reizbarkeit wurden keine statistisch signifikanten Assoziationen detektiert. Die Facette Depression konnte in der Ergebnisanalyse am häufigsten mit Markern im NOS1-Gen assoziiert werden. Insgesamt waren sieben SNPs signifikant (rs1681506, rs2293054, rs3782221, rs478597, rs532967, rs6490121, rs816296) und drei weitere (rs1879417, rs2293055, rs693534) zeigten einen Trend zur statistischen Signifikanz.

Die vorliegende Arbeit liefert somit Hinweise darauf, dass das NOS1-Gen die interindividuelle Ausprägung von Neurotizismus und seiner Unterfacetten beeinflussen kann. Damit werden frühere Studienergebnisse, die eine Assoziation zwischen dem NOS1-Gen und diesen Persönlichkeitsdimensionen annahmen, bekräftigt.

Pathologisch hohe Werte für Depression und Ängstlichkeit sind zudem charakteristisch für phobische Schwindelpatienten (Brandt und Dieterich 1986). Ebenso konnten häufige Komorbiditäten zwischen Schwindelerkrankungen insbesondere von psychogenem Schwindel und Angststörungen sowie Depressionen detektiert werden (Lahmann et al. 2014). Da vor allem Assoziationen für die Neurotizismus-Facette Depression identifiziert werden konnten, Depression und Ängstlichkeit gleichzeitig eng miteinander korrelieren und ähnlichen Risikofaktoren unterliegen (Moscati et al. 2015), bestärkt dieses Ergebnis zudem die mögliche Relevanz des NOS1-Gens als Kandidatengen für phobischen Schwindel. Dabei bleibt zu beachten, dass mit dem NEO-PI-R keine Pathologien erfasst werden, sondern Persönlichkeitsvarianten gemessen werden. Diese können jedoch in bestimmten Konstellationen die Vulnerabilität für psychiatrische Erkrankungen erhöhen.

Ein zusätzlicher Aspekt, weshalb das NOS1-Gen als Suszeptibilitäts-gen für phobischen Schwindel interessant sein könnte, leitet sich aus der Rolle von Serotonin bei Schwindelerkrankungen und der Interaktion zwischen Serotonin und NO ab. Dass

Serotonin gewissermaßen in die Pathogenese von Schwindel involviert ist, konnte in klinischen Studien unter anderem durch die positiven Effekte von SSRIs auf die Schwindelsymptomatik bei Schwindelerkrankungen wie Morbus Menière, vestibulärer Migräne und phobischem Schwindel gezeigt werden (Goto et al. 2014). Auch für die Pathogenese der von Furman et al. beschriebene *migraine-anxiety-related-dizziness* wurden Monoamine, darunter Serotonin als wichtige Akteure beschrieben (Furman et al. 2005). NO, welches in neuronalem Gewebe von der NOS1 synthetisiert wird, moduliert wiederum die Serotonin-Expression (Okumura et al. 2011).

## **6.4 Abschließende Beurteilung und Ausblick**

Vorhergehende Studien zeigten, dass genetische Faktoren die interindividuelle Ausprägung der Persönlichkeitsdimension Neurotizismus und die dazugehörigen Facetten beeinflussen. In Assoziationsstudien konnten bereits einige Kandidatengene für Neurotizismus identifiziert werden. Diese sind überwiegend in neuromodulierende Prozesse involviert oder im Zusammenhang mit dem serotoninergen und dopaminergen Neurotransmittersystem zu sehen. Auch für das in dieser Arbeit untersuchte NOS1-Gen wurden bereits Assoziationen zu Neurotizismus und zu anderen Persönlichkeitsdimensionen beschrieben.

Das NOS1-Gen produziert NO und interagiert darüber zum einen mit anderen Neurotransmittern, die zum Teil pathophysiologisch psychiatrische Krankheiten mit verursachen. Zum anderen konnte die NOS1 selbst mit psychiatrischen Krankheitsbildern wie beispielsweise affektiven Störungen, die wiederum mit einer hohen Ausprägung von Neurotizismus korrelieren, assoziiert werden. Diese Aspekte machen das NOS1-Gen zu einem hochrelevanten Kandidatengen der Persönlichkeitsforschung.

In der hier vorliegenden Arbeit konnten Marker im NOS1-Gen mit der interindividuellen Ausprägung der Persönlichkeitsdimension Neurotizismus sowie in unterschiedlichem Ausmaße mit deren Unterfacetten assoziiert werden. Dies gilt besonders für die Facette Depression. Diese Ergebnisse können als weiterer Hinweis auf den, in der Literatur bereits beschriebenen, Einfluss von Markern im NOS1-Gen auf die interindividuelle Ausprägung verschiedener Persönlichkeitsdimensionen betrachtet werden.

Um jedoch die Bedeutung des NOS1-Gens speziell für die Persönlichkeitsdimension Neurotizismus künftig eindeutig beurteilen zu können, sind ergänzende Studien anzustreben. Ergebnisse aus Assoziationsstudien sollten aufgrund ihrer relativ geringen Spezifität und dem dadurch bedingten Risiko für falsch-positive Assoziationen stets repliziert werden. Weiterhin ist über die Funktion der hier untersuchten Polymorphismen bisher wenig bekannt. Da die signifikanten SNPs ausschließlich in nicht-codierenden Genabschnitten lagen, lassen sich zunächst keine kausalen Schlussfolgerungen aus den vorliegenden Ergebnissen ableiten. Ein regulatorischer Effekt auf die nNOS-Expression ist jedoch denkbar. Die untersuchten Polymorphismen stehen zudem im Kopplungsungleichgewicht zueinander. Daher bleibt zunächst noch unklar, auf welche Regionen des NOS1-Gens die gefundenen Effekte letztendlich zurückzuführen sind und ob weitere, derzeit nicht bekannte Kopplungen zu funktionellen SNPs vorliegen. Vergleichbare Studien sollten demnach an einem unabhängigen Probandenkollektiv repliziert werden, wobei die Stichprobenzahl vergrößert werden könnte und die Genotypisierung funktionelle SNPs beinhalten sollte.

Die beobachtete Assoziation zwischen den Markern im NOS1-Gen und interindividuellen Ausprägungen der Facetten Depression und Ängstlichkeit, welche per Definition bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel krankhaft erhöht vorliegen (Brandt und Dieterich 1986), bestärkt zudem die mögliche Relevanz des NOS1-Gens als Suszeptibilitätsgen für phobische Schwindelpatienten. Dieser Aspekt und der beschriebene Einfluss des Neurotransmitters Serotonin auf Schwindelerkrankungen, der seinerseits von NO reguliert wird, machen das NOS1-Gen ebenso als Kandidatengen für phobischen Schwindel interessant.

## 7 Verzeichnis der Fachbegriffe und Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AIST	Allgemeiner Interessen-Strukturtest
Arg	Arginin
BH4	Tetrahydrobiopterin
BIP	Bochumer Inventar zur berufsbezogenen Persönlichkeitsbeschreibung
BDNF	Brain-derived Neurotrophic Factor
Bote	Bonner Test
BPPV	Benigne Paroxysmale Lagerungsschwindel
CaM	Calmodulin
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat,
CAPON/NOS1AP	Carboxyl-Terminal PDZ Ligand of neuronal NO- Synthase Protein/ NO-Synthase 1 Adaptor Protein
CHRNA3	Cholinergic Receptor, Nicotinic, alpha 3
CHRNA5	Cholinergic Receptor, Nicotinic, alpha 5
CNV	Copy Number Variation
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CREB	cAMP Response Element-Binding Protein
CRF	Corticotropin-Releasing-Faktor
CSD	Chronischer Subjektiver Schwindel
DHI	Dizziness Handicap Inventory
ddNTP	Didesoxynukleotidtriphosphat
DRD1	Dopaminrezeptor D1
DRD4	Dopaminrezeptor D4
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EPQ-R	Revised Eysenck Personality Questionnaire
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
FFM	Fünf Faktoren Modell
FHAM	Family History Assessment Module
FMN	Flavinmononukleotid
FKK	Fragebogen zu Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen
FPI-R	Freiburger Persönlichkeitsinventar
FRBS	Feelings, Reactions and Beliefs Survey
GHCI	Guanidiniumhydrochlorid
GPC6	Glypican 6
GT	Gießen-Test
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
Häm	Hämoglobin
HWE	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (Revision)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFB	Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Schwindel, Gleichgewichts- und Augenbewegungsstörungen.
LCE3C	Late Cornified Envelope 3C
LD	Linkage Disequilibrium
LEBI	Leibziger Ereignis- und Bewältigungsinventar
LMAN1L	Lectin, Mannose-binding, 1 Like
LMI	Leistungsmotivationsinventar
LOD-Score	Logarithm of odds-Score
LPS	Leistungsprüfsystem

# Verzeichnis der Fachbegriffe und Abkürzungen

LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
MALDI-TOF	Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight
MAO-A	Monoaminoxidase-A
MARD	Migraine-anxiety-related-dizziness
MBTI	Myers-Briggs Typenindikator
MD	Mittelwert
MDGA1	MAM domain containing glycosylphosphatidylinositol anchor 1
Met	Methionin
MMST	Mini-Mental-State-Test
MISTRA	Minnesota Study of twins reared apart
MPI	Maudsley Personality Inventory
mRNA	messenger RNA
mtNOS	Mitochondriale NO-Synthase
Myr	Myristin
NADPH	Nicotinamadenindinucleotidphosphat
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
NEO-PI-R	Revised NEO Personality Inventory/NEO-Persönlichkeitsinventar
NO	Stickstoffmonoxid, Nitritoxid
NOS1/nNOS	Neuronale NO-Synthase
NOS2/iNOS	Induzierbare NO-Synthase
NOS3/eNOS	Endotheliale NO-Synthase
OR1A2	Olfactory Receptor 1A2
Palm	Palmitin
PDE4D	Phosphodiesterase 4D
POLR3A	Polymerase (RNA) III (DNA Directed) Polypeptide A
PRF	Personality Research Form
QTL	Quantitative Trait Loci
SAP	Shrimp alkaline phosphatase
SCAMP2	Secretory Carrier-Associated Membrane Protein 2
SKID-I/ SKID-II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse-I-/++Achse-II-Störungen
SLC6A4	solute carrier family 6., member 4 (Serotonintransporter-Gen)
SNP	single-nucleotide-polymorphisms
SNAP25	Synaptosomal-associated Protein 25
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
ST3GAL1	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferas 1
TPF	Trierer Persönlichkeitsfragebogen
TPQ	Tridimensional Personality Questionnaire
ULK3	Unc-51 Like Kinase 3
UTR	Untranslatierte Region
Val	Valin
VNTR	variable number of tandem repeats
3-HPA	3-Hydroxypicolinic Acid
5-HT	Serotonin
5-HTT	Serotonintransporter
5-HTTLPR	Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region
16 PF-R	16-Persönlichkeits-Faktoren-Test Revidierte Fassung

## 8 Lebenslauf

**Name:** Astrid Dometshauser

**E-Mail:** astrid.dometshauser@kabelmail.de

**Geburtsdatum/-ort:** 04.01.1990, Rotthalmünster

### Akademischer Werdegang

---

#### Studium

06/2016	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2015	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2011 - 06/2016	Klinischer Studienabschnitt an der Ludwig-Maximilians-Universität München
08/2011	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2009 - 08/2011	Vorklinischer Studienabschnitt an der Ludwig-Maximilians-Universität München

#### Schule

06/2009	Erreichen der allgemeinen Hochschulreife
2003 - 2009	St.-Ursula-Gymnasium Schloss Hohenburg, Lenggries, Sozialwissenschaftlicher Ausbildungszweig
2000 - 2003	Wilhelm-Diess-Gymnasium, Pocking



## 9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu möchte ich, als Leiter der Sektion für molekulare und klinische Neurobiologie für die Bereitstellung des Themas in seiner Arbeitsgruppe herzlich danken.

Großer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit an der von ihm geleiteten Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie anzufertigen.

Gleichermaßen möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Strupp, als Leiter der Ambulanz des IFBs für die freundliche Zusammenarbeit bedanken.

Für die Betreuung und das Korrekturlesen dieser Arbeit möchte ich mich ganz herzlich bei Frau PD Dr. Ina Giegling bedanken.

Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann danke ich besonders für die Betreuung beim Schreiben, die Hilfestellung bei der Korrektur und die zuverlässige Beantwortung all meiner Fragen.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Probanden ohne deren Bereitschaft die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.

Durch die gute Zusammenarbeit und die gegenseitige freundschaftliche Unterstützung meiner Mitdoktoranden war es nicht nur eine effiziente sondern auch eine sehr schöne Zeit.

Ganz besonderer Dank kommt abschließend meiner Familie zu, die mir meinen gesamten Ausbildungsweg ermöglicht hat und auf deren Unterstützung ich Allzeit vertrauen kann.

## 10 Literaturverzeichnis

1. Alderton, Cooper und Knowles 2001. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J*, 357, 593-615.
2. Allport 1959. Persönlichkeit. Struktur, Entwicklung und Erfassung der menschlichen Eigenart. *Meisenheim/Glan Verlag Anton Hain*, 2.Auflage, 49-50.
3. Amin, Schuur, Gusareva, Isaacs, Aulchenko, Kirichenko, Zorkoltseva, Axenovich, Oostra, Janssens und Van Duijn 2012. A genome-wide linkage study of individuals with high scores on NEO personality traits. *Mol Psychiatry*, 17, 1031-1041.
4. Arolt, Ohrmann und Rothermundt 2006. Schizophrenie und verwandte Störungen — Neurobiologie, Neurobiologie psychischer Störungen. 345-386.
5. Asendorpf und Neyer 2007. Psychologie der Persönlichkeit. 5., vollständig überarbeitete Auflage.
6. Barrett, Fry, Miller und Daly 2005. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*, 21, 263-265.
7. Bernstein, Heinemann, Krell, Mawrin, Bielau, Danos, Diekmann, Keilhoff, Bogerts und Baumann 2002. Further immunohistochemical evidence for impaired NO signaling in the hypothalamus of depressed patients. *Ann N Y Acad Sci*, 973, 91-93.
8. Best, Eckhardt-Henn, Diener, Bense, Breuer und Dieterich 2006. Interaction of somatoform and vestibular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 658-64.
9. Boddeker und Ziegler 2000. [Association and linkage studies for the analysis of candidate genes]. *Dtsch Med Wochenschr*, 125, 810-905.
10. Borkenau und Ostendorf 1993. NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI). Göttingen: Hogrefe.
11. Bouchard 1994. Genes, environment, and personality. *Science*, 264, 1700-1701.
12. Bouchard und McGue 2003. Genetic and environmental influences on human psychological differences. *J Neurobiol*, 54, 4-45.
13. Brandes und Bienvenu 2006. Personality and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 8, 263-269.
14. Brandt und Dieterich 1986. Phobic postural vertigo attacks. A new syndrome. *Munchener Medizinische Wochenschrift*, Volume 128, 247-250.
15. Bredt und Snyder 1994. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. *Annu Rev Biochem*, 63, 175-195.
16. Bronisch 2003. *Persönlichkeitsstörungen*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Möller, HJ., Laux, G., Kapfhammer, HP. Psychiatrie und Psychotherapie.

17. Calati, Porcelli, Giegling, Hartmann, Moller, De Ronchi, Serretti und Rujescu 2011. Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. *J Psychiatr Res*, 45, 309-321.
18. Calboli, Tozzi, Galwey, Antoniadou, Mooser, Preisig, Vollenweider, Waterworth, Waeber, Johnson, Muglia und Balding 2010. A genome-wide association study of neuroticism in a population-based sample. *PLoS One*, 5, e11504doi:10.1371/journal.pone.0011504.
19. Caliman E Gurgel, Costa, Cutini, Sarmiento Junior, Mezzasalma und Cavalcanti 2007. Dizziness associated with panic disorder and agoraphobia: case report and literature review. *Braz J Otorhinolaryngol*, 73, 569-72.
20. Carmeli 2015. Anxiety in the Elderly Can be a Vestibular Problem. *Front Public Health*, 3, 216.
21. Chrapko, Jurasz, Radomski, Lara, Archer und Le Melleo 2004. Decreased platelet nitric oxide synthase activity and plasma nitric oxide metabolites in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 56, 129-134.
22. Claussen, Schneider und Claussen 1987. [Equilibrimetric measurements of central vestibular dysregulation following administration of minocycline]. *Arzneimittelforschung*, 37, 950-953.
23. Cloninger 1987. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*, 44, 573-588.
24. Cloninger, Svrakic und Przybeck 1993. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 975-990.
25. Conrad, Pinto, Redon, Feuk, Gokcumen, Zhang, Aerts, Andrews, Barnes, Campbell, Fitzgerald, Hu, Ihm, Kristiansson, Macarthur, Macdonald, Onyiah, Pang, Robson, Stirrups, Valsesia, Walter, Wei, Tyler-Smith, Carter, Lee, Scherer und Hurles 2010. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature*, 464, 704-712.
26. Costa und McCrae 1992. Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
27. Criado, Gizer, Edenberg und Ehlers 2014. CHRNA5 and CHRNA3 variants and level of neuroticism in young adult Mexican American men and women. *Twin Res Hum Genet*, 17, 80-88.
28. Curtis, Kalsi, Brynjolfsson, Mcinnis, O'Neill, Smyth, Moloney, Murphy, Mcquillin, Petursson und Gurling 2003. Genome scan of pedigrees multiply affected with bipolar disorder provides further support for the presence of a susceptibility locus on chromosome 12q23-q24, and suggests the presence of additional loci on 1p and 1q. *Psychiatr Genet*, 13, 77-84.
29. De Fruyt, De Clercq, Van De Wiele und Van Heeringen 2006. The validity of Cloninger's psychobiological model versus the five-factor model to predict DSM-IV personality disorders in a heterogeneous psychiatric sample: domain facet and residualized facet descriptions. *J Pers*, 74, 479-510.

- 
30. Denninger und Marletta 1999. Guanylate cyclase and the NO/cGMP signaling pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1411, 334-350.
  31. Domschke, Tidow, Kuithan, Schwarte, Klauke, Ambree, Reif, Schmidt, Arolt, Kersting, Zwanzger und Deckert 2012. Monoamine oxidase A gene DNA hypomethylation - a risk factor for panic disorder? *Int J Neuropsychopharmacol*, 15, 1217-1228.
  32. Ebadi und Sharma 2003. Peroxynitrite and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*, 5, 319-335.
  33. Eckhardt-Henn, Breuer, Thomalske, Hoffmann und Hopf 2003. Anxiety disorders and other psychiatric subgroups in patients complaining of dizziness. *Journal of anxiety disorders*, 17, 369-388.
  34. Eckhardt-Henn, Hoffmann, Tettenborn, Thomalske und Hopf 1997. „Phobischer Schwankschwindel“ Eine weitere Differenzierung psychogener Schwindelzustände erscheint erforderlich. *Der Nervenarzt*, 68, 806-812.
  35. Eckhardt, Tettenborn, Krauthauser, Thomalske, Hartmann, Hoffmann und Hopf 1996. [Vertigo and anxiety disorders--results of interdisciplinary evaluation]. *Laryngorhinootologie*, 75, 517-522.
  36. Edwards, Civitello, Hammond und Caskey 1991. DNA typing and genetic mapping with trimeric and tetrameric tandem repeats. *Am J Hum Genet*, 49, 746-756.
  37. Edwards und Rickard 2007. New perspectives on the mechanisms through which nitric oxide may affect learning and memory processes. *Neurosci Biobehav Rev*, 31, 413-425.
  38. Eley, Tahir, Angleitner, Harriss, Mcclay, Plomin, Riemann, Spinath und Craig 2003. Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 120b, 90-96.
  39. Elfering, Sarkela und Giulivi 2002. Biochemistry of mitochondrial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem*, 277, 38079-38086.
  40. Evenden 1999. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*, 146, 348-361.
  41. Eysenck 1947. *Dimensions of Personality*, New Brunswick, New Jersey, Transaction Publishers.
  42. Eysenck 1951. Neuroticism in twins. *Eugen Rev*, 43, 79-82.
  43. Eysenck, Eysenck und Barrett 1985. A revised version of the Psychoticism scale. . *Personal Indiv Diff* 6, 21-29.
  44. Eysenck und Eysenck 1974. Manual of the Eysenck Personality Questionnaire. San Diego: EdITS Publishers.
  45. Few, Grant, Trull, Statham, Martin, Lynskey und Agrawal 2014. Genetic variation in personality traits explains genetic overlap between borderline personality features and substance use disorders. *Addiction*.

- 
46. Folstein, Folstein und Mchugh 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, pp. 189-198.
  47. Frustaci, Pozzi, Gianfagna, Manzoli und Boccia 2008. Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits. *Neuropsychobiology*, 58, 163-170.
  48. Fullerton, Cubin, Tiwari, Wang, Bomhra, Davidson, Miller, Fairburn, Goodwin, Neale, Fiddy, Mott, Allison und Flint 2003. Linkage analysis of extremely discordant and concordant sibling pairs identifies quantitative-trait loci that influence variation in the human personality trait neuroticism. *Am J Hum Genet*, 72, 879-890.
  49. Furman, Balaban, Jacob und Marcus 2005. Migraine-anxiety related dizziness (MARD): a new disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 1-8.
  50. Gabriel, Schaffner, Nguyen, Moore, Roy, Blumenstiel, Higgins, Defelice, Lochner, Faggart, Liu-Cordero, Rotimi, Adeyemo, Cooper, Ward, Lander, Daly und Altshuler 2002. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science*, 296, 2225-2229.
  51. Gałęcki, Maes, Florkowski, Lewiński, Gałęcka, Bieńkiewicz und Szemraj 2010. An inducible nitric oxide synthase polymorphism is associated with the risk of recurrent depressive disorder. *Neuroscience Letters*, 486, 184-187.
  52. Gao, Qi, Zhao, Balesar, Bao und Swaab 2013. Decreased NOS1 expression in the anterior cingulate cortex in depression. *Cereb Cortex*, 23, 2956-2964.
  53. Gillespie, Zhu, Evans, Medland, Wright und Martin 2008. A genome-wide scan for Eysenckian personality dimensions in adolescent twin sibships: psychoticism, extraversion, neuroticism, and lie. *J Pers*, 76, 1415-1446.
  54. Goldberg 1993. The structure of phenotypic personality traits. *Am Psychol*, 48, 26-34.
  55. Goldberg 2001. Vulnerability factors for common mental illnesses. *Br J Psychiatry Suppl*, 40, 69-71.
  56. Goldschmidt und Berth 2006. Testinformationen des NEO-PI-R. *Diagnostica*, 52, 95-103.
  57. Goto, Tsutsumi und Ogawa 2014. Successful treatment of relapsed Meniere's disease using selective serotonin reuptake inhibitors: A report of three cases. *Exp Ther Med*, 7, 488-490.
  58. Guix, Uribealago, Coma und Muñoz 2005. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Progress in Neurobiology*, 76, 126-152.
  59. Hall, Antoniou, Wang, Cheung, Arbus, Olson, Lu, Kau und Marsden 1994. Structural organization of the human neuronal nitric oxide synthase gene (NOS1). *Journal of Biological Chemistry*, 269, 33082-33090.
  60. Horn und Snyder 1971. Chlorpromazine and dopamine: conformational similarities that correlate with the antischizophrenic activity of phenothiazine drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 68, 2325-2328.

- 
61. Hoth, Paul, Williams, Dobson-Stone, Todd, Schofield, Gunstad, Cohen und Gordon 2006. Associations between the COMT Val/Met polymorphism, early life stress, and personality among healthy adults. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2, 219-225.
  62. Hough 1992. The "Big Five" personality variables—Construct confusion: Description versus prediction. . *Hum Perform* 5:139–155.
  63. Huppert, Strupp, Muckter und Brandt 2011. Which medication do I need to manage dizzy patients? *Acta Otolaryngol*, 131, 228-241.
  64. Husam, Abu-Soud. und S. 1993. Nitric oxide synthases reveal a role for calmodulin in controlling electron transfer. *Biochemistry*, 90, 10769-10772.
  65. International Hapmap Project. 2014. <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en> [Online].
  66. International Human Genome Sequencing Consortium 2004. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 431, 931-945.
  67. Jang, Livesley und Vernon 1996. Heritability of the big five personality dimensions and their facets: a twin study. *J Pers*, 64, 577-591.
  68. Jean, Conductier, Manrique, Bouras, Berta, Hen, Charnay, Bockaert und Compan 2007. Anorexia induced by activation of serotonin 5-HT<sub>4</sub> receptors is mediated by increases in CART in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 16335-16340.
  69. Jeronimus, Riese, Sanderman und Ormel 2014. Mutual reinforcement between neuroticism and life experiences: a five-wave, 16-year study to test reciprocal causation. *J Pers Soc Psychol*, 107, 751-764.
  70. Kendler, Neale, Kessler, Heath und Eaves 1993. A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 853-862.
  71. Kestler, Malhotra, Finch, Adler und Breier 2000. The relation between dopamine D2 receptor density and personality: preliminary evidence from the NEO personality inventory-revised. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 13, 48-52.
  72. Khan, Jacobson, Gardner, Prescott und Kendler 2005. Personality and comorbidity of common psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*, 186, 190-196.
  73. Kim, Roh, Sung, Chung, Lee, Cho, Shin und Kim 2013. Genome-wide association study of the five-factor model of personality in young Korean women. *J Hum Genet*, 58, 667-674.
  74. Kriegebaum, Gutknecht, Schmitt, Lesch und Reif 2010. [Serotonin now: Part 2. Behavioral genetics and psychopathology]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 78, 332-342.
  75. Kuo, Neale, Riley, Patterson, Walsh, Prescott und Kendler 2007. A genome-wide linkage analysis for the personality trait neuroticism in the Irish affected sib-pair study of alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144b, 463-468.
  76. Kurrikoff, Lesch, Kiive, Konstabel, Herterich, Veidebaum, Reif und Harro 2012. Association of a functional variant of the nitric oxide synthase 1 gene with personality, anxiety, and depressiveness. *Dev Psychopathol*, 24, 1225-1235.

- 
77. Laas, Reif, Herterich, Eensoo, Lesch und Harro 2010. The effect of a functional NOS1 promoter polymorphism on impulsivity is moderated by platelet MAO activity. *Psychopharmacology (Berl)*, 209, 255-261.
78. Lahmann, Henningsen, Brandt, Strupp, Jahn, Dieterich, Eckhardt-Henn, Feuerecker, Dinkel und Schmid 2014. Psychiatric comorbidity and psychosocial impairment among patients with vertigo and dizziness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, doi:10.1136/jnnp-2014-307601.
79. Lang, Hellweg und Gallinat 2004. BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits. *Neuropsychopharmacology*, 29, 795-798.
80. Lesch, Bengel, Heils, Sabol, Greenberg, Petri, Benjamin, Muller, Hamer und Murphy 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274, 1527-1531.
81. Li, Wang, Zhou, Wang, Zhang, Yang und Faraone 2006. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder with serotonin 4 receptor gene polymorphisms in Han Chinese subjects. *Neurosci Lett*, 401, 6-9.
82. Loehlin 2012. The differential heritability of personality item clusters. *Behav Genet*, 42, 500-507.
83. Loehlin und Nichols 1976. Heredity, Environment, & Personality: A Study of 850 Sets of Twins.
84. Lösel 1985. *Täterpersönlichkeit*, Müller, Heidelberg, Kaiser, G., Kerner, HJ., Sack, F., Schellhoss, H. (eds) Kleines kriminologisches Wörterbuch.
85. Lovallo, Enoch, Yechiam, Glahn, Acheson, Sorocco, Hodgkinson, Kim, Cohoon, Vincent und Goldman 2014. Differential impact of serotonin transporter activity on temperament and behavior in persons with a family history of alcoholism in the Oklahoma Family Health Patterns Project. *Alcohol Clin Exp Res*, 38, 1575-1581.
86. Lucas, Rymar, Du, Mnie-Filali, Bisgaard, Manta, Lambas-Senas, Wiborg, Haddjeri, Pineyro, Sadikot und Debonnel 2007. Serotonin(4) (5-HT(4)) receptor agonists are putative antidepressants with a rapid onset of action. *Neuron*, 55, 712-725.
87. Luciano, Houlihan, Harris, Gow, Hayward, Starr und Deary 2010. Association of existing and new candidate genes for anxiety, depression and personality traits in older people. *Behav Genet*, 40, 518-532.
88. Luciano, Huffman, Arias-Vasquez, Vinkhuyzen, Middeldorp, Giegling, Payton, Davies, Zgaga, Janzing, Ke, Galesloot, Hartmann, Ollier, Tenesa, Hayward, Verhagen, Montgomery, Hottenga, Konte, Starr, Vitart, Vos, Madden, Willemsen, Konnerth, Horan, Porteous, Campbell, Vermeulen, Heath, Wright, Polasek, Kovacevic, Hastie, Franke, Boomsma, Martin, Rujescu, Wilson, Buitelaar, Pendleton, Rudan und Deary 2012. Genome-wide association uncovers shared genetic effects among personality traits and mood states. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 159b, 684-695.
89. McCrae und Costa 1989. The NEO-PI/NEO-FFI manual supplement. Odessa, Psychological Assessment Resources.

- 
90. McCrae, Costa, Ostendorf, Angleitner, Hrebickova, Avia, Sanz, Sanchez-Bernardos, Kusdil, Woodfield, Saunders und Smith 2000. Nature over nurture: temperament, personality, and life span development. *J Pers Soc Psychol*, 78, 173-186.
  91. McCrae und John 1992. An introduction to the five-factor model and its applications. *J Pers*, 60, 175-215.
  92. Moscati, Flint und Kendler 2015. CLASSIFICATION OF ANXIETY DISORDERS COMORBID WITH MAJOR DEPRESSION: COMMON OR DISTINCT INFLUENCES ON RISK? *Depress Anxiety*.
  93. Mungrue und Bredt 2004. nNOS at a glance: implications for brain and brawn. *J Cell Sci*, 117, 2627-2629.
  94. Mungrue, Bredt, Stewart und Husain 2003. From molecules to mammals: what's NOS got to do with it? *Acta Physiol Scand*, 179, 123-135.
  95. Nash, Huezo-Diaz, Williamson, Sterne, Purcell, Hoda, Cherny, Abecasis, Prince, Gray, Ball, Asherson, Mann, Goldberg, McGuffin, Farmer, Plomin, Craig und Sham 2004. Genome-wide linkage analysis of a composite index of neuroticism and mood-related scales in extreme selected sibships. *Hum Mol Genet*, 13, 2173-2182.
  96. Ncbi. 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4842> [Online].
  97. Neale, Sullivan und Kendler 2005. A genome scan of neuroticism in nicotine dependent smokers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 132b, 65-69.
  98. Nelson, Demas, Huang, Fishman, Dawson, Dawson und Snyder 1995. Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Nature*, 378, 383-386.
  99. Neuhauser 2007. Epidemiology of vertigo. *Curr Opin Neurol*, 20, 40-6.
  100. O'donovan, Craddock, Norton, Williams, Peirce, Moskvina, Nikolov, Hamshere, Carroll, Georgieva, Dwyer, Holmans, Marchini, Spencer, Howie, Leung, Hartmann, Moller, Morris, Shi, Feng, Hoffmann, Propping, Vasilescu, Maier, Rietschel, Zammit, Schumacher, Quinn, Schulze, Williams, Giegling, Iwata, Ikeda, Darvasi, Shifman, He, Duan, Sanders, Levinson, Gejman, Cichon, Nothen, Gill, Corvin, Rujescu, Kirov, Owen, Buccola, Mowry, Freedman, Amin, Black, Silverman, Byerley und Cloninger 2008. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet*, 40, 1053-1055.
  101. Okumura, Okochi, Kishi, Ikeda, Kitajima, Kinoshita, Kawashima, Tsunoka, Fukuo, Inada, Yamada, Uchimura, Iyo, Sora, Ozaki, Ujike und Iwata 2011. Genetic Association Analysis of NOS1 and Methamphetamine-Induced Psychosis Among Japanese. *Curr Neuropsychopharmacol*, 9, 155-159.
  102. Ormel, Oldehinkel und Vollebergh 2004. Vulnerability before, during, and after a major depressive episode: a 3-wave population-based study. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 990-996.
  103. Ostendorf und Angleitner 2003. NEO-Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae, Revidierte Fassung (NEO-PI-R). Göttingen: Hogrefe.



- 
104. Persoons, Luyckx, Desloovere, Vandenberghe und Fischler 2003. Anxiety and mood disorders in otorhinolaryngology outpatients presenting with dizziness: validation of the self-administered PRIME-MD Patient Health Questionnaire and epidemiology. *Gen Hosp Psychiatry*, 25, 316-323.
105. Plomin 1999. Genetics and general cognitive ability. *Nature*, 402, 25-29.
106. Plomin, Defries und Loehlin 1977. Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior. *Psychol Bull*, 84, 309-322.
107. Purba, Hoogendijk, Hofman und Swaab 1996. Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 53, 137-143.
108. Purcell, Neale, Todd-Brown, Thomas, Ferreira, Bender, Maller, Sklar, De Bakker, Daly und Sham 2007. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*, 81, 559-75.
109. Qiagen 2005. QIAamp® DNA Blood Midi/Maxi Handbook. Hilden, Germany.
110. Reif, Herterich, Strobel, Ehli, Saur, Jacob, Wienker, Topner, Fritzen, Walter, Schmitt, Fallgatter und Lesch 2006. A neuronal nitric oxide synthase (NOS-I) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function. *Mol Psychiatry*, 11, 286-300.
111. Reif, Jacob, Rujescu, Herterich, Lang, Gutknecht, Baehne, Strobel, Freitag, Giegling, Romanos, Hartmann, Rosler, Renner, Fallgatter, Retz, Ehli und Lesch 2009. Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch Gen Psychiatry*, 66, 41-50.
112. Reif, Kiive, Kurrikoff, Paaver, Herterich, Konstabel, Tulviste, Lesch und Harro 2011. A functional NOS1 promoter polymorphism interacts with adverse environment on functional and dysfunctional impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*, 214, 239-248.
113. Reiner und Spangler 2011. Dopamine D4 receptor exon III polymorphism, adverse life events and personality traits in a nonclinical German adult sample. *Neuropsychobiology*, 63, 52-58.
114. Rice, Reich, Bucholz, Neuman, Fishman, Rochberg, Hesselbrock, Nurnberger, Schuckit und Begleiter 1995. Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 19, 1018-10123.
115. Richter und Guthke 1996. Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI). Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie.
116. Ruch 1999. Die revidierte Fassung des Eysenck Personality Questionnaire und die Konstruktion des deutschen EPQ-R bzw. EPQ-RK. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 20, 1-24.
117. Rujescu, Giegling, Mandelli, Schneider, Hartmann, Schnabel, Maurer, Moller und Serretti 2008. NOS-I and -III gene variants are differentially associated with facets of suicidal behavior and aggression-related traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147b, 42-48.

118. Sammut, Bray und West 2007. Dopamine D2 receptor-dependent modulation of striatal NO synthase activity. *Psychopharmacology (Berl)*, 191, 793-803.
119. Sarges und Wottawa 2001. Handbuch wirtschaftspsychologischer Testverfahren. Hogrefe-Verlag, Göttingen.
120. Schaaf 2001. Psychogener Schwindel in der HNO-Heilkunde. *HNO*, 49, 307-315.
121. Shifman, Bhomra, Smiley, Wray, James, Martin, Hettema, An, Neale, Van Den Oord, Kendler, Chen, Boomsma, Middeldorp, Hottenga, Slagboom und Flint 2008. A whole genome association study of neuroticism using DNA pooling. *Mol Psychiatry*, 13, 302-312.
122. Smillie, Cooper, Proitsi, Powell und Pickering 2010. Variation in DRD2 dopamine gene predicts Extraverted personality. *Neurosci Lett*, 468, 234-237.
123. Snyder und Ferris 2000. Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. *Am J Psychiatry*, 157, 1738-1751.
124. Staab 2000. Diagnosis and treatment of psychologic symptoms and psychiatric disorders in patients with dizziness and imbalance. *Otolaryngol Clin North Am*, 33, 617-636.
125. Staab, Rohe, Eggers und Shepard 2014. Anxious, introverted personality traits in patients with chronic subjective dizziness. *J Psychosom Res*, 76, 80-83.
126. Steinert, Chernova und Forsythe 2010. Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia. *Neuroscientist*, 16, 435-452.
127. Strupp und Brandt 2008. Leitsymptom Schwindel: Diagnose und Therapie. *Dtsch Arztebl*, 105, 173-180.
128. Strupp, Dieterich, Zwergal und Brandt 2015. [Diagnosis and treatment options in vertigo syndromes]. *Nervenarzt*, 86, 1277-90.
129. Strupp, Glaser, Karch, Rettinger, Dieterich und Brandt 2003. [The most common form of dizziness in middle age: phobic postural vertigo]. *Nervenarzt*, 74, 911-914.
130. Terracciano, Martin, Ansari, Tanaka, Ferrucci, Maudsley, Mattson und Costa 2010. Plasma BDNF concentration, Val66Met genetic variant and depression-related personality traits. *Genes Brain Behav*, 9, 512-518.
131. Tewes 1994. HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.
132. Theophrastus 1870. *The characters of Theophrastus*, Macmillan, London, R. C. Jebb.

- 
133. Van Den Berg, De Moor, McGue, Pettersson, Terracciano, Verweij, Amin, Derringer, Esko, Van Grootheest, Hansell, Huffman, Konte, Lahti, Luciano, Matteson, Viktorin, Wouda, Agrawal, Allik, Bierut, Broms, Campbell, Smith, Eriksson, Ferrucci, Franke, Fox, De Geus, Giegling, Gow, Grucza, Hartmann, Heath, Heikkila, Iacono, Janzing, Jokela, Kiemenev, Lehtimäki, Madden, Magnusson, Northstone, Nütle, Ouwers, Palotie, Pattie, Pesonen, Polasek, Pulkkinen, Pulkki-Raback, Raitakari, Realo, Rose, Ruggiero, Seppälä, Slutske, Smyth, Sorice, Starr, Sutin, Tanaka, Verhagen, Vermeulen, Vuoksimaa, Widen, Willemsen, Wright, Zgaga, Rujescu, Metspalu, Wilson, Ciullo, Hayward, Rudan, Deary, Raikonen, Arias Vasquez, Costa, Keltikangas-Järvinen, Van Duijn, Penninx, Krueger, Evans, Kaprio, Pedersen, Martin und Boomsma 2014. Harmonization of Neuroticism and Extraversion phenotypes across inventories and cohorts in the Genetics of Personality Consortium: an application of Item Response Theory. *Behav Genet*, 44, 295-313.
134. Van Den Oord, Kuo, Hartmann, Webb, Moller, Hettema, Giegling, Bukszar und Rujescu 2008. Genomewide association analysis followed by a replication study implicates a novel candidate gene for neuroticism. *Arch Gen Psychiatry*, 65, 1062-1071.
135. Vink und Boomsma 2002. Gene finding strategies. *Biol Psychol*, 61, 53-71.
136. Vinkhuyzen, Pedersen, Yang, Lee, Magnusson, Iacono, McGue, Madden, Heath, Luciano, Payton, Horan, Ollier, Pendleton, Deary, Montgomery, Martin, Visscher und Wray 2012. Common SNPs explain some of the variation in the personality dimensions of neuroticism and extraversion. *Transl Psychiatry*, 2, e102.
137. Wang, Fan, Siao, Berne, Young, Sapolsky, Ghandour, Perkins, Winchester, Spencer, Kruglyak, Stein, Hsieh, Topaloglou, Hubbell, Robinson, Mittmann, Morris, Shen, Kilburn, Rioux, Nusbaum, Rozen, Hudson, Lipshutz, Chee und Lander 1998. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science*, 280, 1077-1082.
138. Widiger und Trull 1992. Personality and psychopathology: an application of the five-factor model. *J Pers*, 60, 363-393.
139. Wilt und Revelle 2015. Affect, Behavior, Cognition, and Desire in the Big Five: An Analysis of Item Content and Structure. *Eur J Pers*, 29, 478-497.
140. Wittchen, Zaudig und Fydrich 1997. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Hogrefe Verlag.
141. Wray, Middeldorp, Birley, Gordon, Sullivan, Visscher, Nyholt, Willemsen, De Geus, Slagboom, Montgomery, Martin und Boomsma 2008. Genome-wide linkage analysis of multiple measures of neuroticism of 2 large cohorts from Australia and the Netherlands. *Arch Gen Psychiatry*, 65, 649-658.
142. Zhang, Haws und Wu 2004. Multiple variable first exons: a mechanism for cell- and tissue-specific gene regulation. *Genome Res*, 14, 79-89.
143. Zhang, Huang, Ye, Luo, Wu, Hu, Zhou, Wu, Zhu und Zhu 2010. Neuronal nitric oxide synthase alteration accounts for the role of 5-HT1A receptor in modulating anxiety-related behaviors. *J Neurosci*, 30, 2433-2441.

144. Zhao, Lin, Lao, Wang, Guan, Wei, Yang, Ni, Li, Jiang, Li, Hao, Lin, Cao und Ma 2014. Association study of dopamine receptor genes polymorphism with cognitive functions in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord*, 170c, 85-90.
145. Zhou, Hu, Hua, Hu, Luo, Han, Zhu, Wang, Xu und Zhu 2007. Neuronal nitric oxide synthase contributes to chronic stress-induced depression by suppressing hippocampal neurogenesis. *J Neurochem*, 103, 1843-1854.
146. Zhu, Li, Luo, Jiang, Chang, Lin, Zhou, Chen, Zhang, Lu, Gao, Ma, Zhou, Hu, Hu, Zhang, Wu und Zhu 2014. CAPON-nNOS coupling can serve as a target for developing new anxiolytics. *Nat Med*, doi:10.1038/nm.3644.
147. Zuckerman, Kuhlman, Joireman, Teta und Kraft 1993. A comparison of three structural models for personality: The Big Three, the Big Five, and the Alternative Five. *Journal of personality and social psychology*, 65, 757-758